

Тазовая хирургия И ОНКОЛОГИЯ

Ежеквартальный научно-практический рецензируемый журнал

Pelvic Surgery and Oncology

*Повторные
циторедуктивные
вмешательства у пациенток
с рецидивами рака яичников*

*Сравнительная эффективность
режимов гипофракционирования
и классического фракционирования
в неоадъювантной
химиолучевой терапии
местно-распространенного
рака прямой кишки*

*Роль телемедицины в лечении
редких заболеваний:
анализ 1 года работы на примере
рака анального канала*

2

ТОМ 10
2020

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

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

Тазовая хирургия И ОНКОЛОГИЯ

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

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

<http://ok.abvpress.ru>

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

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

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

2 ТОМ 10
'20

О С Н О В А Н В 2 0 1 0 Г .

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

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

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

Дизайн Е.В. Степанова
Верстка О.В. Гончарук
Служба подписки и распространения
И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru
Руководитель проекта
А.Г. Прилепская, +7 (965) 319-10-53,
alla@abvpress.ru

*Журнал зарегистрирован
в Федеральной службе по надзору
в сфере связи, информационных
технологий и массовых
коммуникаций ПИ № ФС 77-76541
от 09 августа 2019 г.*

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

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

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

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

Тазовая хирургия и онкология.
2020. Том 10. № 2. 1–56.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2020

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 80011

Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор»

Тираж 3000 экз.

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Аглуллин Ильдар Рауфович, д.м.н., профессор кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Казань, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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)

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

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

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

Информация для авторов

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

1. Общие правила

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

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

- название статьи,
- инициалы и фамилии всех авторов,
- ученые степени, звания, должности, место работы каждого из авторов, а также их ORCID (при наличии),
- полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа,
- адрес учреждения (учреждений) с указанием индекса.

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

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

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

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

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

Оригинальная статья – не более 12 страниц (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. Резюме

Ко всем видам статей на отдельной странице должно быть приложено резюме на русском и английском (по возможности) языках. Резюме должно кратко повторять структуру статьи, независимо от ее тематики. Резюме к статьям по материалам оригинальных исследований должно содержать следующие разделы: 1) введение/цель исследования; 2) материалы и методы; 3) результаты; 4) выводы.

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

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

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- введение,
- цель,
- материалы и методы,
- результаты,
- обсуждение,
- заключение (выводы),
- конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),
- 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.),

– благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

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

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

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

Все рисунки должны быть пронумерованы и снабжены подрисуночными подписями. Фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения, обозначения в виде кривых, букв, цифр и т. д., использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисуночной подписи. Подписи к рисункам даются на отдельном листе после текста статьи в одном с ней файле.

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

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

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

9. Список литературы

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

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

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

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

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

Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или «et al.» в английском в тексте). Авторы цитируемых источников должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике.

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

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

Общие положения:

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

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

Полная версия требований представлена на сайте журнала.

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



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

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

Pelvic Surgery and Oncology

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

QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

<http://ok.abvpress.ru>

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

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

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

FOUNDED IN 2010

2 VOL. 10
'20

Editorial Office:
Research Institute of Carcinogenesis,
Floor 3, Build. 15, 24 Kashirskoe Shosse,
Moscow, 115478. Tel./Fax: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

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

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

Proofreader M.A. Androsova
Designer E.V. Stepanova
Maker-up O.V. Goncharuk

Subscription & Distribution Service
I.V. Shurgaeva, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru

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

*The journal was registered
at the Federal Service for Surveillance
of Communications, Information*

Technologies, and Mass Media
PI № FS 77-76541 dated
09 August 2019.

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

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

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

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

Pelvic Surgery and Oncology.
2020. Vol. 10. No. 2. 1–56.

© PH "ABV-Press", 2020

Pressa Rossii catalogue index: 80011

Printed at the Mediacolor LLC

3000 copies

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

CHIEF EDITOR

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

DEPUTY CHIEF EDITOR

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

EXECUTIVE EDITOR

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

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Nevolskikh Aleksey A., MD, PhD, Deputy Chief Physician in the Clinical Radiology Department at A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – a branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia; Professor in the Department of Surgery at the Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering – a branch of the National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute) (Obninsk, Russia)

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

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

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

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

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

FOREIGN EDITORS

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

Dolgushin Boris I., MD, PhD, Professor, Director of the Research Institute of Clinical and Experimental Radiology; Deputy Director for the Scientific Work at the Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; Laureate of the Russian National Award in Science and Technology (Moscow, Russia)

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

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

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

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

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

Содержание

От редакции 10

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Х.И. Мамажонов, С.О. Никогосян, В.В. Кузнецов, А.С. Шевчук, О.А. Егенов
Комбинированные и расширенные операции при поражении забрюшинных лимфатических узлов у пациенток с рецидивами рака яичников 11

А.С. Абдужаппаров, С.И. Ткачев, В.А. Алиев, Д.С. Романов, Ж.М. Мадьяров, В.В. Глебовская
Результаты неoadъювантной химиолучевой терапии больных местно-распространенным раком прямой кишки. Сравнительная эффективность режимов гипофракционирования и классического фракционирования 19

С.С. Гордеев, М.Ю. Федянин, Е.В. Глазкова, В.А. Амосова, А.В. Петровский
Роль телемедицины в лечении редких заболеваний: анализ 1 года работы на примере рака анального канала 28

Б.Б. Ахмедов, П.В. Кононец, М.Ю. Федянин, З.З. Мамедли, С.С. Гордеев, В.А. Алиев, И.С. Стилиди
Метастазы колоректального рака в легких: результаты хирургического лечения и факторы прогноза 33

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

С.О. Кочкина, С.С. Гордеев, З.З. Мамедли
Неoadъювантная химиотерапия в лечении рака прямой кишки без поражения мезоректальной фасции с негативными факторами прогноза 42

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

И.Л. Черниковский, Д.Н. Коробков, Н.В. Саванович, Д.А. Черников, П.В. Мельников, А.В. Гаврилюков
Синдром Гарднера (краткий обзор литературы и клиническое наблюдение) 47

А.В. Леонтьев, М.А. Данилов, З.М. Абдулатипова, А.Б. Байчоров, В.Н. Гриневич
Первичная меланома прямой кишки (клиническое наблюдение) 53

Contents

Editorial 10

ORIGINAL REPORT

Kh. I. Mamazhonov, S. O. Nikogosyan, V. V. Kuznetsov, A. S. Shevchuk, O. A. Egenov
**Combined and expanded operations in patients with relapsed ovarian cancer
and affected retroperitoneal lymph nodes** 11

A. S. Abdujapparov, S. I. Tkachev, V. A. Aliev, D. S. Romanov, J. M. Madyarov, V. V. Glebovskaya
**Results of neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer.
Comparative efficiency of hypofractionation and classical fractionation schedules** 19

S. S. Gordeev, M. Yu. Fedyanin, E. V. Glazkova, V. A. Amosova, A. V. Petrovskiy
**Role of telehealth services in the treatment of rare disease: analysis of 1 year of work
on the example of anal cancer.** 28

*B. B. Akhmedov, P. V. Kononets, M. Yu. Fedyanin, Z. Z. Mamedli, S. S. Gordeev,
V. A. Aliev, I. S. Stilidi*
**Colorectal cancer metastases to the lungs: outcomes of surgical treatment
and prognostic factors** 33

LITERATURE REVIEW

S. O. Kochkina, S. S. Gordeev, Z. Z. Mamedli
**Neoadjuvant chemotherapy in the treatment of rectal cancer without mesorectal fascia
involvement but with negative prognostic factors** 42

CASE REPORT

*I. L. Chernikovskiy, D. N. Korobkov, N. V. Savanovich, D. A. Chernikov,
P. V. Melnikov, A. V. Gavrilyukov*
Gardner's syndrome (literature review and case report) 47

A. V. Leontyev, M. A. Danilov, Z. M. Abdulatipova, A. B. Baychorov, V. N. Grinevich
Primary rectal melanoma (a case report) 53

От редакции

Многоуважаемые коллеги!

Мы продолжаем расширять спектр обсуждаемых в журнале вопросов. Уверены, что даже коллегам, работающим в высокоспециализированных отделениях, будут интересны представленные исследования в области онкогинекологии и телемедицины. Для специалиста всегда важны знания всех разделов медицины, с которыми он может пересекаться в своей профессиональной деятельности.

В работе Х.И. Мамажонова и соавт. представлен уникальный опыт хирургического лечения рецидивов рака яичников. Подобные операции – всегда индивидуальное решение, они сопряжены с высоким риском, а накопленный в медицинской литературе опыт не позволяет выбрать единый универсальный подход. Авторы на основании значительного клинического опыта анализируют факторы, которые могут служить в пользу принятия решения о хирургическом лечении данной когорты пациентов.

Предоперационная химиолучевая терапия у больных раком прямой кишки – высокостандартизованный метод лечения. В большинстве клиник мира используют режим лечения с разовой очаговой дозой 1,8–2,0 Гр до суммарной очаговой дозы 50–54 Гр и, в исключительно редких случаях, 5 × 5 Гр. В то же время в России накоплен уникальный опыт использования режима 10 × 4 Гр. Данный режим потенциально позволяет добиться всех преимуществ «длинного курса» при сокращении сроков лечения и экономии ресурсов клиники. Несмотря на то, что в отдельных центрах накоплен большой опыт применения данной схемы, представленная А.С. Абдужаппаровым и соавт. работа – первое и единственное исследование, где проводится сравнение со стандартным лечением. Несмотря на ретроспективный дизайн, многообещающие выводы говорят о перспективности методики и обоснованности ее дальнейшего изучения.

Интерес как пациентского, так и профессионального сообщества к телемедицине значительно вырос на фоне сложной эпидемиологической обстановки. Насколько актуальны и востребованы консультации «врач–врач» между федеральными клиниками и региональными диспансерами? Представленный анализ на примере разбора годового опыта консультирования пациентов с диагнозом «плоскоклеточный рак анального канала» может выявить слабые места и возможные пути решения проблем.

Мы рады представить вам очередной номер «Тазовой хирургии и онкологии» и, как всегда, будем рады любым замечаниям и предложениям со стороны нашей аудитории.

*Искренне ваша,
редакционная коллегия*

Комбинированные и расширенные операции при поражении забрюшинных лимфатических узлов у пациенток с рецидивами рака яичников

Х.И. Мамажонов¹, С.О. Никогосян¹, В.В. Кузнецов¹, А.С. Шевчук¹, О.А. Егенов²

¹Онкологическое отделение хирургических методов лечения №8 (онкогинекологии) НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23;

²онкологическое отделение хирургических методов лечения №6 (абдоминальной онкологии) НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23

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

Цель исследования — анализ непосредственных и отдаленных результатов расширенных операций у пациенток с рецидивами рака яичников, поиск прогностических факторов общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП).

Материалы и методы. В ретроспективный анализ были включены пациентки в возрасте до 80 лет с рецидивами рака яичников I–IV стадии после предшествующей комбинированной терапии, которым проводилось лечение в отделении онкогинекологии ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2015 по 2017 г. Другими критериями включения были безрецидивный период более 12 мес, отсутствие химиотерапии в течение более 6 мес. Анализировались основные периоперационные параметры, ОВ, ВБП, а также прогностические факторы ОВ и ВБП.

Результаты. В исследование включены 55 пациенток. Полная циторедукция была выполнена у 44 (80 %) пациенток, оптимальная — у 11 (20 %). Медиана продолжительности операции составила 210 (60–390) мин, медиана кровопотери — 400 (30–4500) мл. Послеоперационные осложнения отмечены у 23 (41,2 %) пациенток, при этом осложнения ППВ степени тяжести — у 5 (9,1 %). Медиана наблюдения составила 30,3 (7,5–67,1) мес, 3-летняя ОВ — 73,7 %, 3-летняя ВБП — 30,7 %. Фактором негативного прогноза ОВ было проведение более 1 линии химиотерапии до повторной операции по поводу рецидива рака яичников (отношение рисков 2,749; 95 % доверительный интервал 1,059–7,138; $p = 0,038$), фактором прогноза ВБП — исходный функциональный статус по шкале ECOG (отношение рисков 0,543; 95 % доверительный интервал 0,347–0,851; $p = 0,008$).

Выводы. Негативными прогностическими факторами в нашей исследуемой группе были низкий функциональный статус по шкале ECOG и проведение более 1 линии химиотерапии до повторной циторедукции по поводу рецидива рака яичников. У части пациенток повторные циторедуктивные вмешательства позволяют добиться длительной ремиссии заболевания.

Ключевые слова: рак яичников, рецидив, повторная циторедукция

Для цитирования: Мамажонов Х.И., Никогосян С.О., Кузнецов В.В. и др. Комбинированные и расширенные операции при поражении забрюшинных лимфатических узлов у пациенток с рецидивами рака яичников. Тазовая хирургия и онкология 2020;10(2): 11–8.

DOI: 10.17650/2686-9594-2020-10-2-11-18



Combined and expanded operations in patients with relapsed ovarian cancer and affected retroperitoneal lymph nodes

Kh. I. Mamazhonov¹, S. O. Nikogosyan¹, V. V. Kuznetsov¹, A. S. Shevchuk¹, O. A. Egenov²

¹Oncological Department of Surgical Treatment No. 8 (Gynecologic Oncology), N. N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

²Oncological Department of Surgical Treatment No. 6 (Abdominal Oncology), N. N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Objective: to analyze short-term and long-term outcomes of expanded surgeries in patients with recurrent ovarian cancer and to identify factors affecting their overall survival (OS) and progression-free survival (PFS).

Materials and methods. This retrospective study included patients with recurrent ovarian cancer stage I–IV less than 80 years of age who was treated in the Department of Gynecologic Oncology, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, between 2015 and 2017. Other inclusion criteria were as follows: time to relapse more than 12 months and no chemotherapy during the last 6 months or more. We analyzed the main perioperative parameters, OS, PFS, and prognostic factors affecting OS and PFS.

Results. This study included 55 patients. Of them, 44 (80 %) women have undergone complete cytoreductive surgery, whereas 11 (20 %) women have undergone optimal cytoreductive surgery. The median duration of surgery was 210 minutes (range: 60–390 minutes), median blood loss was 400 mL (range: 30–4500 mL). Postoperative complications were observed in 23 (41.2 %) patients; 5 (9.1 %) patients developed

grade IIIB complications. Median follow-up time was 30.3 months (range: 7.5–67.1 months). Three-year OS was 73.7 % and three-year PFS was 30.7 %. More than one line of chemotherapy before repeated cytoreductive surgery was found to be a negative factor affecting OS (hazard ratio 2.749; 95 % confidence interval 1.059–7.138; $p = 0.038$). The primary ECOG performance status had a significant impact on PFS (hazard ratio 0.543; 95 % confidence interval 0.347–0.851; $p = 0.008$).

Conclusions. Poor ECOG status and more than one line of chemotherapy before repeated cytoreductive surgery for ovarian cancer relapse were demonstrated to have a negative impact on survival in this group of patients. However, in some patients, repeated cytoreductive surgeries ensured long-term remission.

Key words: ovarian cancer, relapse, repeated cytoreductive surgery

For citation: Mamazhonov Kh.I., Nikogosyan S.O., Kuznetsov V.V. et al. Combined and expanded operations in patients with relapsed ovarian cancer and affected retroperitoneal lymph nodes. *Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology* 2020;10(2): 11–8. (In Russ.).

Введение

Роль хирургии в лечении пациенток с рецидивами рака яичников остается одним из наиболее спорных вопросов в онкогинекологии. В ряде ретроспективных и популяционных исследований было показано преимущество при проведении повторной циторедукции [1–3].

По данным анализа результатов лечения 1635 пациенток из базы данных SEER, проведение хирургического лечения с последующей химиотерапией увеличивало медиану общей выживаемости (ОВ) на 1,3 года по сравнению с паллиативной химиотерапией [1]. Однако эти результаты не были подтверждены в рамках проспективных рандомизированных исследований. R.L. Coleman и соавт. провели исследование III фазы, в рамках которого рандомизировали 485 пациенток с потенциально резектабельными рецидивами рака яичников для проведения хирургического лечения с последующей химиотерапией или только химиотерапии. Авторы не нашли различий в отдаленных результатах лечения, а данное исследование имеет наиболее высокий уровень доказательности на момент написания данной статьи [4, 5].

Тем не менее при анализе результатов хирургического лечения рака яичников более, чем в других хирургических исследованиях, необходимо учитывать возможное влияние субъективных факторов. Потенциальная возможность достижения оптимальной циторедукции крайне субъективна и зависит от принятых в клинике подходов, опыта хирургической бригады и готовности выполнять длительные, потенциально травматичные хирургические вмешательства. Этот фактор действует еще до момента включения потенциальных пациентов в исследование. Другой важный фактор — оценка выполнения полной и оптимальной циторедукции. Она всегда субъективна и может варьировать в разных клиниках [6]. И, безусловно, основной фактор — фактор самого хирурга непосредственно во время хирургического вмешательства [7]. Все эти критерии нарушают основное правило доказательной медицины — воспроизводимость полученных данных.

Именно поэтому проведение исследований в отдельных клиниках может быть актуальным, а данные

о долгосрочной безрецидивной выживаемости у части пациенток после повторной циторедукции по поводу рецидива рака яичников говорят о необходимости поиска прогностических критериев для оптимального отбора пациенток для подобных вмешательств [1].

Материалы и методы

Данное исследование основано на ретроспективном анализе проспективно поддерживаемой базы данных пациенток, которым выполнялся хирургический этап лечения по поводу рецидивов рака яичников I–IV стадии в отделении онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в 2015–2017 гг. Ранее все пациентки получали комбинированное лечение.

Критериями включения были выполнение хирургического лечения в объеме полной или оптимальной циторедукции, предшествующая терапия в объеме полной или оптимальной циторедукции, безрецидивный период более 12 мес, отсутствие химиотерапии в течение более 6 мес, возраст до 80 лет. Критериями исключения были первично-множественные опухоли, наличие клинически значимых сопутствующих заболеваний, требующих активной коррекции (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда в течение 6 мес до операции, острое нарушение мозгового кровообращения в течение 6 мес до операции, системные заболевания).

Анализировали основные операционные характеристики, частоту послеоперационных осложнений различной степени тяжести по классификации Clavien–Dindo [8], частоту поражения забрюшинных лимфатических узлов, 3-летнюю ОВ, 3-летнюю выживаемость без прогрессирования (ВБП), а также клинические факторы, влияющие на ОВ и ВБП.

Использовали предложенную D. Querleu классификацию уровня поражения забрюшинных лимфатических узлов [9].

К I уровню отнесены регионарные лимфатические узлы по ходу наружных и внутренних подвздошных сосудов.

Ко II уровню отнесены лимфатические узлы вдоль общих подвздошных сосудов.

Границей между I и II уровнями является бифуркация общей подвздошной артерии.

К III уровню относятся лимфатические узлы вдоль аорты и нижней полой вены, начиная от уровня их бифуркации до отхождения нижней брыжеечной артерии.

К IV уровню относятся парааортальные, паракавальные и инфраренальные лимфатические узлы от *a. mesenterica inferior* до почечной ножки.

Границей между III и IV уровнями является *a. mesenterica inferior*.

Предоперационно для оценки распространенности опухолевого процесса выполняли компьютерную томографию грудной, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием. Учитывали все послеоперационные осложнения, произошедшие в течение 30 дней после операции. Химиотерапию после операции проводили в соответствии с действующими клиническими рекомендациями.

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

Результаты

Исследуемая группа. В архиве идентифицировано 218 историй болезни пациенток, которые получали лечение по поводу рецидива рака яичников. После исключения пациенток, которым не выполнялось хирургическое лечение или морфологическая верификация поражения забрюшинных лимфатических узлов, осталось 55 пациенток, которые и составили исследуемую группу. Медиана возраста пациенток – 59 (34–78) лет. Основные клинические характеристики исследуемой группы, использованные в дальнейшем для анализа факторов прогноза ОВ и ВБП, представлены в табл. 1.

В исследуемой группе имелся ряд потенциальных благоприятных факторов прогноза: сроки до развития рецидива более 2 лет – у 65,5 % пациенток, проведение только 1 линии химиотерапии до операции по поводу рецидива – у 74,5 % пациенток, платиночувствительные рецидивы – у 81,8 % пациенток. Отдаленные

Таблица 1. Характеристика исследуемой группы пациенток

Table 1. Patients' characteristics

Показатель Parameter	Число пациенток, n (%) Number of patients, n (%)
Стадия по классификации FIGO: FIGO stage:	
IA–IC	13 (23,6)
IIA–IIC	17 (30,9)
IIIA–IIIC	22 (40,0)
IVA–IVB	3 (5,5)
Адьювантная терапия после первичной операции: Adjuvant therapy after the first surgery:	
да yes	43 (78,2)
нет no	12 (21,8)
Сроки до развития рецидива, мес: Time to relapse, months:	
<24	19 (34,5)
>24	36 (65,5)
Статус по шкале ECOG: ECOG performance status:	
0	1 (1,8)
1	17 (30,9)
2	28 (50,9)
3	9 (16,4)
Количество линий химиотерапии до развития рецидива: Number of chemotherapy lines before the relapse:	
1	41 (74,5)
2	1 (1,8)
3	1 (1,8)
неизвестно unknown	12 (21,8)
Вид рецидива: Type of relapse:	
платиночувствительный platinum-sensitive	45 (81,8)
платинорезистентный platinum-resistant	6 (10,9)
платинорефрактерный platinum-refractory	4 (7,3)
Химиотерапия перед операцией по поводу рецидива: Chemotherapy before surgery for relapse:	
да yes	34 (61,8)
нет no	21 (38,2)
Отдаленные метастазы на момент выявления рецидива: Presence of distant metastasis upon the detection of relapse:	
да yes	3 (5,5)
нет no	52 (94,5)

метастазы на момент повторной операции были только у 3 (5,5 %) пациенток.

Характер распространения рецидива рака яичников по данным предоперационного обследования представлен в табл. 2.

Таблица 2. Характер распространения рецидива рака яичников
Table 2. Type of tumor spread in patients with recurrent ovarian cancer

Характер распространения рецидива Type of tumor spread	Число пациенток, n (%) Number of patients, n (%)
Рецидив в культе влагалища Relapse in the vaginal stump	14 (25,5)
Рецидив в области входа в малый таз Relapse in the area of pelvic inlet	19 (34,5)
Метастатические узлы по диафрагме Metastatic nodes on the diaphragm	7 (12,7)
Метастазы в селезенку Metastases to the spleen	6 (10,9)
Метастазы в паховые лимфатические узлы Metastases to the inguinal lymph nodes	6 (10,9)
Метастазы в лимфатические узлы брыжейки тонкой кишки Metastases to the mesenteric lymph nodes of the small intestine	5 (9,1)
Поражение капсулы печени Liver capsule affected	5 (9,1)
Канцероматоз брюшины Peritoneal carcinomatosis	21 (38,2)
Поражение паренхимы печени Liver parenchyma affected	3 (5,5)

Как следует из табл. 2, наличие распространенного опухолевого процесса, в том числе с поражением диафрагмы, селезенки, печени у части пациенток, не было противопоказанием для проведения повторной циторедукции.

Хирургическое лечение. Медиана продолжительности операции составила 210 (60–390) мин, медиана кровопотери – 400 (30–4500) мл.

Общая характеристика выполненных операций представлена в табл. 3.

В исследуемой группе отмечена высокая для повторных операций частота достижения полной циторедукции – у 80 % пациенток. Она была достигнута за счет высокой частоты выполнения комбинированных операций: перитонеумэктомии – у 39 (70,9 %), резекции прямой кишки – у 10 (18,2 %), резекции магистральных сосудов – у 13 (23,6 %) пациенток. Среди 11 (20 %) пациенток, которым была выполнена оптимальная циторедукция, остаточная опухоль локализовалась в области малого таза у 3 (5,5 %) пациенток, по брюшине – у 3 (5,5 %), в брыжейке тонкой

Таблица 3. Операции у пациенток с рецидивами рака яичников
Table 3. Surgeries in patients with recurrent ovarian cancer

Показатель Parameter	Число пациенток, n (%) Number of patients, n (%)
Циторедукция: Cytoreductive surgery:	
полная complete	44 (80,0)
оптимальная optimal	11 (20,0)
Уровень лимфодиссекции: Level of lymph node dissection:	
I–II	10 (21,7)
III–IV	9 (19,6)
I–IV	27 (58,7)
Резекция вовлеченных органов: Resection of organs involved:	
ободочной кишки colonic resection	7 (12,7)
прямой кишки rectal resection	10 (18,2)
диафрагмы diaphragmatic resection	6 (10,9)
печени liver resection	3 (5,5)
мочеточника ureteral resection	6 (10,9)
магистральных сосудов major vessel resection	13 (23,6)
перитонеумэктомия peritoneumectomy	39 (70,9)

кишки – у 2 (3,6 %), по капсуле печени – у 1 (1,8 %), в забрюшинных лимфатических узлах – у 2 (3,6 %) пациенток.

Интраоперационные осложнения отмечены у 20 (36,4 %) пациенток: травма магистральных сосудов – у 14 (25,5 %), вскрытие просвета мочевого пузыря – у 3 (5,5 %), травма мочеточника – у 2 (3,6 %), травма диафрагмы – у 1 (1,8 %).

Послеоперационной летальности не было. Всего осложнения развились у 23 (41,2 %) пациенток. Характеристика послеоперационных осложнений представлена в табл. 4.

Осложнения, потребовавшие выполнения повторных операций (III–IV степени тяжести), имели место у 5 (9,1 %) пациенток. Все другие осложнения купированы консервативно. Не было отмечено осложнений IV степени тяжести.

Частота поражения забрюшинных лимфатических узлов. Сорока шести (83,6 %) пациенткам проводили удаление забрюшинных лимфатических узлов (циторедуктивную лимфаденэктомию либо лимфодиссекцию). Еще 5 пациенткам интраоперационно выполняли биопсию забрюшинных лимфатических узлов с диагностической целью. Таким образом, у 51 пациентки было возможно сравнение данных предоперационной компьютерной томографии и морфологического исследования забрюшинных лимфатических

Таблица 4. Послеоперационные осложнения

Table 4. Postoperative complications

Осложнение Complication	Число пациенток, n (%) Number of patients, n (%)
II степени тяжести по классификации Clavien–Dindo: Clavien–Dindo grade II complications:	
пневмония pneumonia	1 (1,8)
раневая инфекция wound infection	3 (5,5)
лимфоррея lymphorrhea	14 (25,5)
III степени тяжести по классификации Clavien–Dindo: Clavien–Dindo grade III complications:	
несостоятельность меж-кишечного анастомоза anastomosis leakage	1 (1,8)
кишечная непроходимость intestinal obstruction	1 (1,8)
релапаротомия по поводу кровотечения relaparotomy due to bleeding	3 (5,5)

узлов. Среди этих пациенток поражение тазовых лимфатических узлов было заподозрено по данным компьютерной томографии у 28 (57,1 %), но верифицировано гистологически у 44 (89,8 %) ($p = 0,0009$).

Частота изученных и пораженных лимфатических узлов каждого уровня представлена в табл. 5.

Таблица 5. Частота поражения различных групп лимфатических узлов у пациенток с рецидивами рака яичников

Table 5. Frequency of lymph node involvement in patients with recurrent ovarian cancer

Уровень лимфатических узлов Level of lymph nodes	Изучено, n (%) Examined, n (%)	Поражено, n (%) (валидный) Affected, n (%) (valid)
I	42 (82,4)	23 (54,8)
II	40 (78,4)	30 (75,0)
III	37 (72,5)	29 (78,4)
IV	35 (68,6)	24 (58,5)

Наиболее часто отмечалось поражение лимфатических узлов II и III уровня, однако на полученные результаты потенциально могло повлиять то, что использовались различные методы верификации (от лимфодиссекции до биопсии).

Отдаленные результаты лечения. Медиана наблюдения в исследуемой группе составила 30,3 (7,5–67,1) мес, 3-летняя ОВ – 73,7 % (рис. 1), 3-летняя ВБП – 30,7 % (рис. 2).

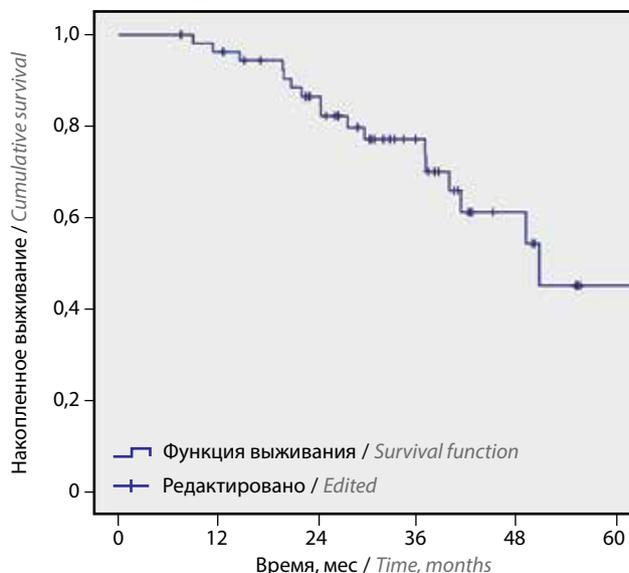


Рис. 1. Общая выживаемость в исследуемой группе пациенток с рецидивами рака яичников

Fig. 1. Overall survival in the examined group of patients with recurrent ovarian cancer

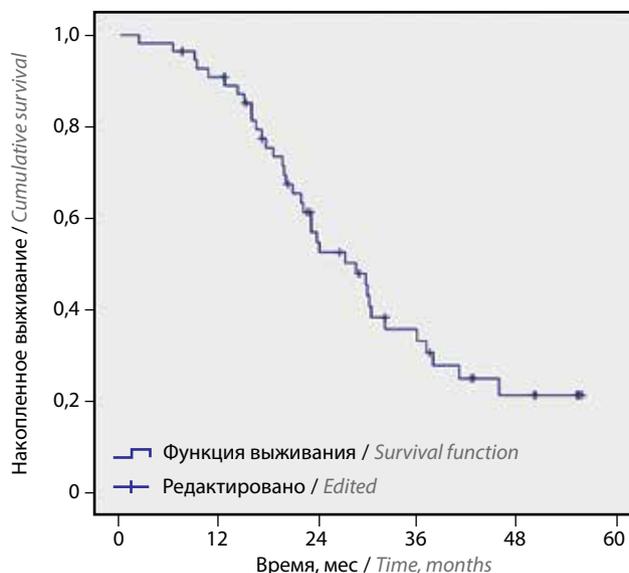


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования в исследуемой группе пациенток с рецидивами рака яичников

Fig. 2. Progression-free survival in the examined group of patients with recurrent ovarian cancer

Мы провели анализ факторов, которые могли повлиять на ОВ пациенток с рецидивами рака яичников (табл. 6).

Достоверное влияние при однофакторном анализе имело только количество курсов химиотерапии, проведенных до операции по поводу рецидива рака яичников (но не сам факт проведения химиотерапии). Тенденция к достоверности была отмечена для выполнения полной или оптимальной циторедукции. Недостаточное количество факторов, которые могли оказать влияние на ОВ, не позволило провести многофакторный анализ.

Таблица 6. Анализ факторов, влияющих на общую выживаемость пациенток с рецидивами рака яичников

Table 6. Analysis of factors affecting overall survival of patients with recurrent ovarian cancer

Фактор Factor	Отношение рисков Hazard ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	<i>p</i>
Возраст Age	0,965	0,916–1,017	0,183
Статус по шкале ECOG ECOG performance status	0,665	0,364–1,121	0,183
Стадия по классификации FIGO FIGO stage	0,884	0,741–1,054	0,884
Сроки до развития рецидива Time to relapse	0,998	0,988–1,009	0,770
Химиотерапия после первичной операции Chemotherapy after the first surgery	2,342	0,656–8,369	0,190
Количество линий химиотерапии Number of chemotherapy lines	2,749	1,059–7,138	0,038
Химиотерапия перед операцией по поводу рецидива Chemotherapy before surgery for relapse	2,058	0,669–6,331	0,208
Полная или оптимальная циторедукция Complete or optimal cytoreductive surgery	2,477	0,928–6,612	0,070
Выполнение лимфодиссекции Lymph node dissection	0,606	0,197–1,864	0,383
Наличие пораженных забрюшинных лимфатических узлов Retroperitoneal lymph nodes affected	0,576	0,130–2,561	0,469
Чувствительность к препаратам платины Sensitivity to platinum drugs	1,049	0,458–2,404	0,910

Таблица 7. Анализ факторов, влияющих на выживаемость без прогрессирования пациенток с рецидивами рака яичников

Table 7. Analysis of factors affecting progression-free survival of patients with recurrent ovarian cancer

Фактор Factor	Отношение рисков Hazard ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	<i>p</i>
Возраст Age	0,980	0,953–1,015	0,290
Статус по шкале ECOG ECOG performance status	0,543	0,347–0,851	0,008
Стадия по классификации FIGO FIGO stage	0,989	0,879–1,113	0,857
Сроки до развития рецидива Time to relapse	0,733	0,370–1,452	0,374
Химиотерапия после первичной операции Chemotherapy after the first surgery	1,639	0,738–3,638	0,115
Количество линий химиотерапии Number of chemotherapy lines	2,379	0,938–6,035	0,068
Химиотерапия перед операцией по поводу рецидива Chemotherapy before surgery for relapse	1,297	0,653–2,577	0,457
Полная или оптимальная циторедукция Complete or optimal cytoreductive surgery	1,483	0,711–3,090	0,293
Выполнение лимфодиссекции Lymph node dissection	1,135	0,441–2,923	0,792
Наличие пораженных тазовых или парааортальных лимфатических узлов Pelvic or paraaortic lymph nodes affected	1,135	0,441–2,923	0,792
Чувствительность к препаратам платины Sensitivity to platinum drugs	1,139	0,624–2,081	0,671

Мы также проанализировали факторы, которые могли оказать влияние на ВБП (табл. 7).

При многофакторном анализе достоверное влияние на риск прогрессирования имел только исходный статус по шкале ECOG. Отмечена тенденция к достоверному влиянию числа предшествующих линий химиотерапии.

Обсуждение

Пациенткам с рецидивами рака яичников сравнительно редко удастся предложить повторное хирургическое лечение с высокой вероятностью достижения полной или оптимальной циторедукции. С этим связана относительно небольшая численность нашей исследуемой группы. Из-за сложности определения достоверных различий в малой выборке мы должны ориентироваться на выявленные тенденции и использовать их для планирования дальнейших исследований. Так, при анализе факторов, влияющих на выживаемость, можно выделить следующие негативные факторы: проведение более 1 линии химиотерапии после первичной операции, тяжелое состояние по шкале ECOG, невозможность достижения полной циторедукции. При этом последний параметр не имеет прикладного значения, поскольку его невозможно определить до принятия решения о попытке повторной циторедукции. В нашем исследовании проведение химиотерапии непосредственно перед операцией по поводу рецидива рака яичников не оказывало достоверного влияния на ОВ и ВБП. Тем не менее активное химиотерапевтическое лечение в анамнезе и проведение множества (более 2) линий химиотерапии оказывали достоверное негативное влияние на отдаленные результаты лечения. Этот критерий следует учитывать при отборе пациенток для выполнения повторных циторедуктивных вмешательств. В работах других авторов прогностическое значение имели безрецидивный период более 30 мес и наличие единственной анатомической зоны, в которой определялась рецидивная опухоль [10–13]. В 2019 г. V. Gallota и соавт. предложили обновленные рекомендации по отбору пациенток для повторной циторедукции, которые включали следующие параметры: безрецидивный период более 12 мес, отсутствие повышения уровня СА-125, изолированное поражение забрюшинных лимфатических узлов, наличие менее 3 пораженных лимфатических узлов по данным предоперационного обследования [11].

Другой интересной находкой в нашем исследовании является наличие достоверных различий между частотой рентгенологического и морфологического определения поражения забрюшинных лимфатических узлов. Метастазы в забрюшинных лимфатических узлах в нашей исследуемой группе определялись у подавляющего большинства пациенток (89,8 %), хотя это и не оказывало достоверного влияния на ОВ ($p = 0,469$) и ВБП ($p = 0,792$). В нашем исследовании мы впервые использовали классификацию D. Querleu, которая исходно была разработана для оценки поражения забрюшинных лимфатических узлов у больных раком шейки матки [9]. Схожие механизмы лимфогенного метастазирования позволили нам успешно применить ее в данном исследовании. Интересной находкой является и схожая вероятность метастазирования в тазовые и парааортальные лимфатические узлы, при этом наиболее часто отмечалось поражение лимфатических узлов от общих подвздошных сосудов до нижней брыжечной артерии (II и III уровни по классификации D. Querleu).

Результаты хирургического лечения пациенток с рецидивами рака яичников остаются неудовлетворительными: 3-летняя ВБП составляет всего 30,7 %. Тем не менее даже этот показатель является обоснованием для продолжения использования данной методики. У каждой 3-й пациентки через 3 года после операции отсутствуют признаки заболевания. Даже если для общей исследуемой группы показатели ОВ могут не различаться при сравнении с результатами паллиативной химиотерапии, наше исследование в очередной раз демонстрирует, что у части больных возможна стойкая длительная ремиссия после повторной циторедукции.

Выводы

Таким образом, негативными прогностическими факторами в нашей исследуемой группе были низкий функциональный статус по шкале ECOG и проведение более 1 линии химиотерапии до повторной циторедукции по поводу рецидива рака яичников. У части пациенток повторные циторедуктивные вмешательства позволяют добиться длительной ремиссии заболевания. Необходим поиск дополнительных прогностических факторов, которые бы позволили персонализировать показания к подобным операциям.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bickell N.A., Egorova N., Prasad-Hayes M. et al. Secondary surgery versus chemotherapy for recurrent ovarian cancer. *Am J Clin Oncol* 2018;41(5):458–64.
2. Gockley A., Melamed A., Cronin A. et al. Outcomes of secondary cytoreductive surgery for patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2019;221(6):625e1–e14. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.06.009.
3. Felsing M., Minar L., Weinberger V. et al. Secondary cytoreductive surgery – viable treatment option in the management of platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018;228:154–60. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2018.06.036.
4. Coleman R.L. Secondary surgical cytoreduction for recurrent ovarian cancer. Reply. *N Engl J Med* 2020;382(7):686. DOI: 10.1056/NEJMc1916477.

5. Coleman R.L., Spirtos N.M., Enserro D. et al. Secondary surgical cytoreduction for recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med* 2019;381(20):1929–39. DOI: 10.1056/NEJMoa1902626.
6. Chi D.S., Ramirez P.T., Teitcher J.B. et al. Prospective study of the correlation between postoperative computed tomography scan and primary surgeon assessment in patients with advanced ovarian, tubal, and peritoneal carcinoma reported to have undergone primary surgical cytoreduction to residual disease 1 cm or less. *J Clin Oncol* 2007;25(31):4946–51.
7. Schorge J.O., McCann C., Del Carmen M.G. Surgical debulking of ovarian cancer: what difference does it make? *Rev Obstet Gynecol* 2010;3(3):111–7.
8. Clavien P.A., Barkun J., de Oliveira M.L. et al. The Clavien–Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg* 2009;250(2):187–96. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2.
9. Querleu D., Morrow C.P. Classification of radical hysterectomy. *Lancet Oncol* 2008;9(3):297–303. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70074-3.
10. Chi D.S., McCaughy K., Diaz J.P. et al. Guidelines and selection criteria for secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent, platinum-sensitive epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 2006;106(9):1933–9. DOI: 10.1002/cncr.21845.
11. Gallotta V., Bruno M., Conte C. et al. Book P114 Guidelines and selection criteria for lymphadenectomy in recurrent ovarian cancer patients. *BMJ* 2019.
12. Ushijima K. Treatment for recurrent ovarian cancer-at first relapse. *J Oncol* 2010;497429. DOI: 10.1155/2010/497429.
13. Pignata S., Pisano C., Di Napoli M. et al. Treatment of recurrent epithelial ovarian cancer. *Cancer* 2019;125(Suppl 24):4609–15. DOI: 10.1002/cncr.32500.

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

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

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

Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

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

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

Результаты неоадъювантной химиолучевой терапии больных местно-распространенным раком прямой кишки. Сравнительная эффективность режимов гиподифракционирования и классического фракционирования

А.С. Абдужаппаров, С.И. Ткачев, В.А. Алиев, Д.С. Романов, Ж.М. Мадьяров, В.В. Глебовская
 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
 Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Аброр Сулайманович Абдужаппаров td.abror@mail.ru

Цель исследования — сравнение эффективности результатов неоадъювантной химиолучевой терапии больных местно-распространенным раком прямой кишки при использовании классического и гиподифракционного режима лучевой терапии.

Материалы и методы. Работа основана на ретроспективном анализе базы данных больных местно-распространенным раком прямой кишки (ТЗС–D, положительный циркулярный край резекции либо T4), которым был проведен пролонгированный курс неоадъювантной химиолучевой терапии с последующим оперативным вмешательством. Пациенты были разделены на 2 группы: 1-ю (основную) группу ($n = 71$) составили пациенты, которым в рамках неоадъювантного лечения был выполнен курс химиолучевой терапии в режиме гиподифракционирования (разовая очаговая доза 4 Гр, суммарная очаговая доза 40 Гр, 3 фракции в неделю) в комбинации с химиотерапией капецитабином 1650 мг/м² в 2 приема в будние дни. Во 2-ю (контрольную) группу было включено 79 пациентов, которым был проведен курс химиолучевой терапии в режиме классического фракционирования (разовая очаговая доза 2 Гр, суммарная очаговая доза 50–58 Гр, 5 фракций в неделю) в комбинации с химиотерапией капецитабином 1650 мг/м² в 2 приема в будние дни. В периоперационном периоде наряду с химиолучевой терапией применялась системная химиотерапия по схеме СарОх 4–8 курсов. Основным оцениваемым показателем — лечебный патоморфоз (по Dworak). Дополнительные оцениваемые показатели: степень тяжести ранних лучевых повреждений и гематологической токсичности, частота развития местных рецидивов, отдаленных метастазов, общая и безрецидивная выживаемость.

Результаты. В исследование включено 150 пациентов. Общая частота ранней лучевой токсичности III и IV степени тяжести составила 5,6 % в основной группе и 8,9 % в контрольной группе ($p = 0,658$), из них частота гематологической токсичности — 2,82 и 7,6 % соответственно ($p = 0,350$), частота токсичности со стороны кожи и смежных органов малого таза — 2,82 и 1,3 % соответственно ($p = 0,926$). Лечебный патоморфоз III степени в 1-й и 2-й группах достигнут в 22,5 и 19 % случаев соответственно ($p = 0,593$), лечебный патоморфоз IV степени — в 18,3 и 15,2 % случаев соответственно ($p = 0,829$). В основной и в группе контроля зарегистрировано 4,2 и 3,8 % рецидивов соответственно ($p = 0,954$; отношение рисков (ОР) 1,05; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,21–5,22). Медиана времени без прогрессирования в общей выборке составила 39,4 мес. Показатель 3-летней выживаемости без прогрессирования в основной группе составил 73,2 %, а в группе контроля — 64,6 % ($p = 0,353$; ОР 0,79; 95 % ДИ 0,42–1,35), показатель 3-летней общей выживаемости — 84,5 и 82,3 % в основной и контрольной группах соответственно ($p = 0,743$; ОР 0,87; 95 % ДИ 0,39–1,92).

Выводы. Таким образом, режим гиподифракционирования может рассматриваться как альтернативный и не уступающий стандартному режиму фракционирования дозы в пролонгированном курсе неоадъювантной химиолучевой терапии больных местно-распространенным раком прямой кишки.

Ключевые слова: местно-распространенный рак прямой кишки, неоадъювантная химиолучевая терапия, гиподифракционный курс, полный лечебный патоморфоз

Для цитирования: Абдужаппаров А.С., Ткачев С.И., Алиев В.А. и др. Результаты неоадъювантной химиолучевой терапии больных местно-распространенным раком прямой кишки. Сравнительная эффективность режимов гиподифракционирования и классического фракционирования. Тазовая хирургия и онкология 2020;10(2):19–27.

DOI: 10.17650/2686-9594-2020-10-2-19-27



Results of neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer. Comparative efficiency of hypofractionation and classical fractionation schedules

A.S. Abdujapparov, S.I. Tkachev, V.A. Aliev, D.S. Romanov, J.M. Madyarov, V.V. Glebovskaya

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

Objective: comparison of the effectiveness of the results of neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer using classical and hypofractionated schedule of radiation therapy.

Materials and methods. This study is based on a retrospective analysis of a database of patients with locally advanced rectal cancer (T3C–D, positive circumferential resection margin or T4) who underwent a prolonged course of neoadjuvant chemoradiotherapy followed by surgery. The patients were divided into two groups: the first (main) group, 71 patients who received a course of chemoradiotherapy in hypofractionation schedule as part of neoadjuvant treatment (4 Gy × 40 Gy, 3 fractions per week) in combination with chemotherapy with capecitabine 1650 mg/m² in two doses on weekdays. The second group (control group) included 79 patients who treated with long-course chemoradiotherapy in the classic fractionation mode (2 Gy × 50–58 Gy, 5 fractions per week) in combination with chemotherapy with capecitabine 1650 mg/m² in two doses on weekdays. In the preoperative period, along with chemoradiotherapy, 4–8 courses of the systemic chemotherapy in the CapOx mode was used. The primary endpoint of this study was pathological complete response. Secondary endpoints included the severity of early radiation and hematological toxicity, the incidence of local recurrence, distant metastases, overall and disease-free survival.

Results. The study included 150 patients. The overall frequency of acute radiation toxicity of grade III–IV was 5.6 % in the main group and 8.9 % in the control group ($p = 0.658$), from them hematological toxicity – 2.82 % and 7.6 %, respectively ($p = 0.350$), skin and pelvic organ toxicity – 2.82 % and 1.3 %, respectively ($p = 0.926$). Complete pathological response of III degree in the groups achieved 22.5 % and 19 %, respectively ($p = 0.593$), grade IV – 18.3 % and 15.2 %, respectively ($p = 0.829$). In the main and control groups, 4.2 % and 3.8 % of local recurrence were registered, respectively ($p = 0.954$; hazard ratio (HR) 1.05; 95 % confidence interval (CI) 0.21–5.22). The median time of disease-free survival was 39.4 months. The three-year disease-free survival in the main group was 73.2 % and in the control group 64.6 %, respectively ($p = 0.353$; HR 0.79; 95 % CI 0.42–1.35). The three-year overall survival in the main and control groups were 84.5 % and 82.3 %, respectively ($p = 0.743$; HR 0.87; 95 % CI 0.39–1.92).

Conclusions. The hypofractionation schedule can be considered as an alternative and not inferior to the standard dose fractionation regimen in a prolonged course of neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer.

Key words: locally advanced rectal cancer, neoadjuvant chemoradiotherapy, hypofractionated course, complete pathological response

For citation: Abdujapparov A.S., Tkachev S.I., Aliev V.A. et al. Results of neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer. Comparative efficiency of hypofractionation and classical fractionation schedules. Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology 2020;10(2):19–27. (In Russ.).

Введение

В соответствии с рекомендациями National Comprehensive Cancer Network [1] и Ассоциации онкологов России неoadъювантная химиолучевая терапия (ХЛТ) с последующей тотальной мезоректумэктомией в настоящее время рекомендуется в качестве стандарта лечения больных местно-распространенным раком прямой кишки (МРРПК).

Для лечения больных резектабельным МРРПК II–III стадии рекомендуется также проведение короткого курса дистанционной лучевой терапии (ККДЛТ) с разовой очаговой дозой (РОД) 5 Гр до суммарной очаговой дозы (СОД) 25 Гр либо пролонгированного курса химиолучевой терапии (ПКХЛТ) с РОД 1,8–2,0 Гр до СОД 50,0–50,4 Гр за 25–28 фракций в комбинации с фторпиримидинами с последующим оперативным вмешательством [2].

Хотя ККДЛТ и ПКХЛТ используются более 20 лет, неясно, какой режим предоперационной лучевой терапии обеспечивает лучшие показатели локорегионарного контроля и улучшает отдаленные результаты. Два метаанализа [3, 4] показали, что с точки зрения частоты выполнения сфинктеросохраняющих операций, показателей локального контроля, частоты развития острой токсичности III–IV степени тяжести, частоты выполнения R0-резекций и частоты снижения стадии заболевания ККДЛТ так же эффективен, как и ПКХЛТ, в лечении больных МРРПК. В рандомизированном исследовании L. Kairevičė и соавт. [5], опубликованном в 2017 г., было проведено сравнение 5-летних результатов в группах ПКХЛТ ($n = 72$) и ККДЛТ ($n = 68$). Данное исследование установило, что показатели 5-летней

безрецидивной выживаемости составили 67 и 45 % соответственно ($p = 0,013$), а 5-летней общей выживаемости – 79 и 62 % соответственно ($p = 0,015$). Интерпретируя данное исследование, можно сказать, что показатели 5-летней общей выживаемости и локального контроля статистически достоверно лучше в группе ПКХЛТ, чем в группе ККДЛТ. В другом рандомизированном исследовании, Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04 [6], также не отмечено различий в показателях 3-летней частоты местного рецидива, которые составили 7,5 % в группе ПКХЛТ и 4,4 % в группе ККДЛТ (отношение рисков (ОР) 3,1; 95 % доверительный интервал (ДИ) 2,1–8,3; $p = 0,24$). Показатель 5-летней общей выживаемости составил 70 % в группе ПКХЛТ и 74 % в группе ККДЛТ ($p = 0,62$).

В отделении радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России для лечения больных МРРПК была предложена новая схема лучевой терапии: гипофракционный курс (РОД 4 Гр, 3 фракции в неделю, до СОД 32 Гр на регионарные лимфатические узлы таза и до СОД 40 Гр на первичную опухоль) неoadъювантной ХЛТ по пролонгированной программе. Гипофракционированный курс по эквивалентной дозе не уступает классическому фракционированию (1,8–2,0 Гр = 56 Гр). Согласно eLQ линейно-квадратичной модели при вычислении эквивалентной дозы на первичную опухоль для вышеуказанного гипофракционного курса при выборе значения $\alpha/\beta = 3$ Гр она соответствует 56 Гр [7].

Потенциальными преимуществами данного режима являются экономическая эффективность и сокращение нагрузки на отделение лучевой терапии.

Однако эффективность данного режима лечения по сравнению со стандартным ПКХЛТ неизвестна.

Цель настоящего исследования — сравнение эффективности результатов неoadъювантной ХЛТ больных МРРПК при использовании классического и гипофракционного режима лучевой терапии.

Материалы и методы

Данная работа основана на ретроспективном анализе базы данных больных МРРПК (ТЗС–D, положительный циркулярный край резекции либо T4), которым в отделениях радиотерапии и проктологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2013 по 2017 г. был проведен ПКХЛТ с последующим оперативным вмешательством. Диагноз МРРПК был установлен на основании клинических, лабораторных и диагностических мероприятий, включавших пальцевое ректальное исследование, компьютерную томографию грудной и брюшной полости с внутривенным контрастированием, магнитно-резонансную томографию (МРТ) органов малого таза и колоноскопию с биопсией для верификации.

Пациенты были разделены на 2 группы: 1-ю (основную) группу ($n = 71$) составили пациенты, которым в рамках неoadъювантного лечения был выполнен курс ХЛТ в режиме гипофракционирования (РОД 4 Гр, 3 фракции в неделю, до СОД 32 Гр на регионарные лимфатические узлы таза и до СОД 40 Гр на первичную опухоль) в комбинации с химиотерапией капецитабином 1650 мг/м^2 в 2 приема в будние дни. Во 2-ю (контрольную) группу было включено 79 пациентов, которым был проведен курс ХЛТ в режиме классического фракционирования (РОД 2 Гр, 5 фракций в неделю, до СОД 44 Гр на регионарные лимфатические узлы таза и до СОД 50–58 Гр на первичную опухоль) в комбинации с химиотерапией капецитабином 1650 мг/м^2 в 2 приема в будние дни.

После проведения оценки клинического эффекта ХЛТ все случаи были повторно обсуждены на мультидисциплинарном консилиуме. При получении неудовлетворительного клинического ответа (положительный циркулярный край резекции или TRG3–5 по Шкале оценки степени регрессии опухоли (Tumor Regression Grade, TRG) при МРТ) пациентам рекомендовалось проведение 2–4 курсов консолидирующей химиотерапии по схеме CapOx.

В качестве периоперационной системной химиотерапии в режиме индукции, консолидации или при сочетании этих режимов допускалось проведение 4–8 курсов по схеме CapOx (оксалиплатин 130 мг/м^2 внутривенно в 1-й день, капецитабин $2000 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ в 2 приема внутрь в 1–14-й дни; начало очередного курса на 22-й день).

Всем пациентам спустя 8–14 нед после завершения лучевой терапии было выполнено хирургическое вмешательство.

Границы объема лучевой терапии были следующими: верхняя граница на уровне L5 позвонка, нижняя — на 3 см ниже дистального края первичной опухоли. Клинические объемы были следующими: GTVt — весь объем опухоли прямой кишки, GTVn — пораженные регионарные лимфатические узлы, определяемые по данным обследования (МРТ, компьютерная томография). Объем лучевого воздействия СТ1 включал всю мезоректальную клетчатку и все регионарные лимфатические узлы (лимфатические узлы по ходу общих, внутренних и наружных (у пациентов с распространением первичной опухоли на впереди лежащие органы: мочевой пузырь, предстательную железу, матку, влагалище) подвздошных сосудов, а также запираемые). В объем лучевого воздействия СТ2, включающего GTVt с отступом от определяемых по данным МРТ границ опухоли прямой кишки дистально и проксимально на 2 см и всю мезоректальную клетчатку, дополнительно был включен отступ 1 см во все стороны от пораженных лимфатических узлов (GTVn). Планируемый объем облучения РТ1 и РТ2 — объемы СТ1 и СТ2 соответственно + отступ 0,9–1,0 см по всем направлениям.

Выбором методики лучевой терапии для пациентов на 1-м этапе (СТ1) была технология VMAT (RapidArc) — объемно-модулированная терапия арками. Технология VMAT показала свое превосходство в достижении более конформного распределения дозы, благодаря которому не превышалась допустимая средняя доза на органы риска по сравнению с 3D-конформной лучевой терапией (рис. 1). Принципиальной разницы при выборе технологии для лучевой терапии пациентов на 2-м этапе (СТ2) между лучевой терапией с модулированной интенсивностью, VMAT и 3D-конформной лучевой терапией не было.

Оценку токсичности, возникшей в результате ХЛТ, проводили по стандартам RTOG/EORTC v. 4 [8]. С целью оценки гематологической токсичности мы изучали содержание в крови гемоглобина, лейкоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов до начала лечения, в период его проведения и после окончания лечения.

Для оценки клинического эффекта была использована шкала TRG [9–11]:

- TRG1 — отсутствие МР-признаков наличия опухолевой ткани, возможно тотальное замещение объема опухоли фиброзом;
- TRG2 — МР-признаки наличия опухолевой ткани, более 50 % первичной опухоли замещены фиброзными изменениями;
- TRG3 — МР-признаки наличия опухолевой ткани, 25–50 % первичной опухоли замещены фиброзными изменениями;
- TRG4 — МР-признаки наличия опухолевой ткани, менее 25 % первичной опухоли замещены фиброзными изменениями;
- TRG5 — отсутствие признаков регрессии опухоли, отсутствие фиброза.

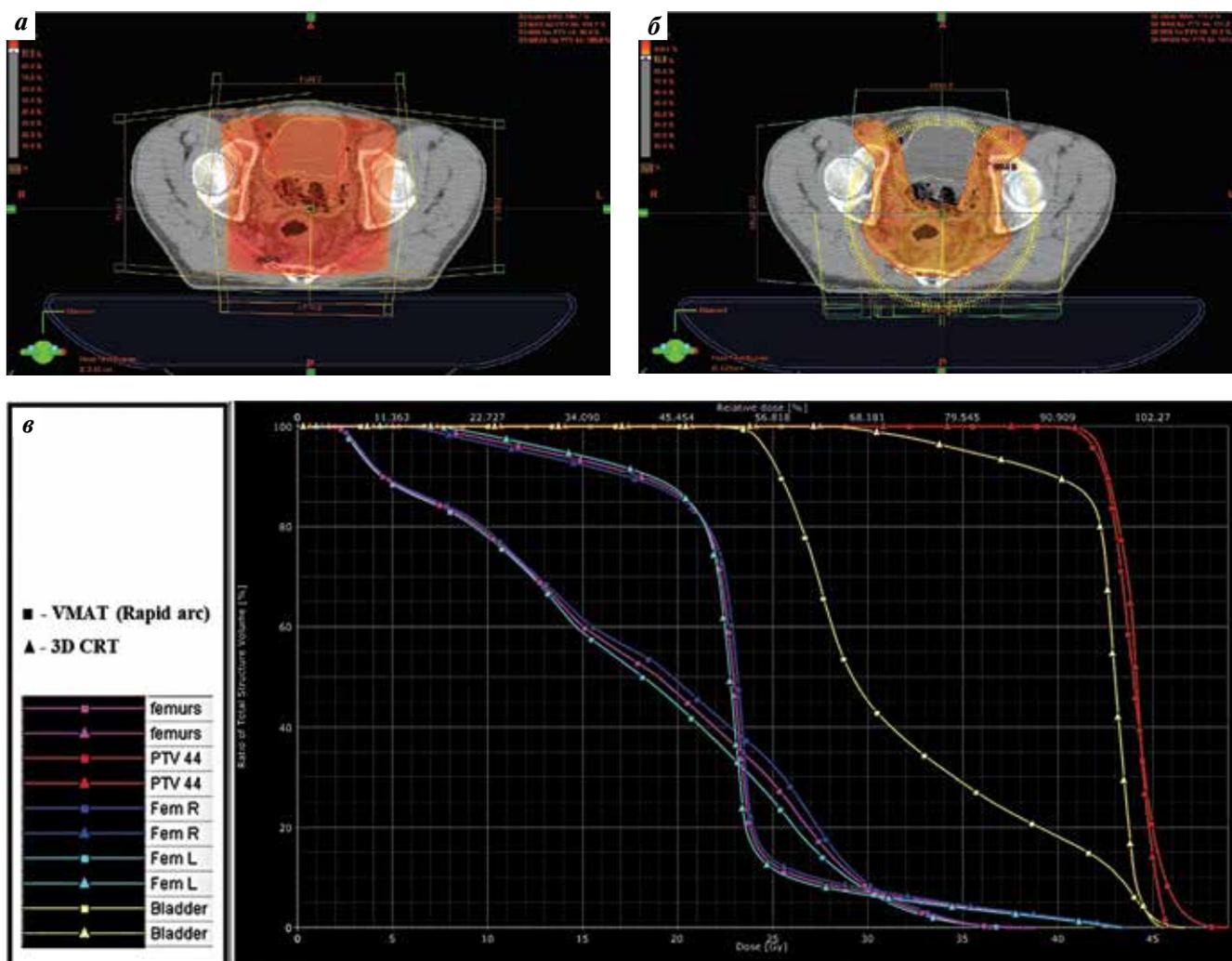


Рис. 1. Пример дозного распределения лечебных планов пациента Н., 59 лет, с диагнозом рака прямой кишки *mrT4N1M0*: а – план дозного распределения на структуру PTV1 (структура, к которой были предписаны 44 Гр) с 95 % покрытием по технологии 3D-конформной лучевой терапии; б – план, выполненный с использованием технологии VMAT (Rapid Arc); в – сравнительная гистограмма дозного распределения на все структуры для планов 3D-конформной лучевой терапии и VMAT, где наглядно видно, что при 3D-конформной лучевой терапии средняя доза на мочевой пузырь выше, чем при VMAT, и составляет 42,3 Гр против 31,9 Гр при VMAT

Fig. 1. Example of dose distribution in radiotherapy treatment planning for a 59-year-old male patient diagnosed with *mrT4N1M0* rectal cancer: а – plan of dose distribution for the PTV1 structure (for which a total dose of 44 Gy is planned) with a 95 % coverage using 3D conformal radiotherapy; б – plan performed using VMAT technology (RapidArc); в – comparative histogram of dose distribution among all structures for 3D conformal radiotherapy and VMAT plans, which demonstrates that 3D conformal radiotherapy ensures a higher mean dose for the bladder than VMAT (42.3 Gy vs 31.9 Gy respectively)

Для оценки степени лечебного патоморфоза была использована классификация морфологической оценки опухолевого ответа после проведения неоадьювантной ХЛТ у больных раком прямой кишки, предложенная в 1997 г. О. Dworak и соавт. [12].

Статистический анализ проводили с использованием программ SPSS v. 22 и Microsoft Excel® 2017. Для переменных, отражающих различные признаки, применяли методы описательной статистики. Для сравнения групп пациентов по частоте встречаемости признаков, представленных непараметрическими (номинальными) переменными, применяли тест χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность. Сравнение групп по факторам, представленным численными переменными, проводили в зависимости от распределения признака. При

нормальном распределении использовали *t*-критерий Стьюдента, при неправильном распределении независимых признаков – *U*-критерий Манна–Уитни. Во всех случаях анализ проводили с двусторонним значением *p*.

Результаты

В ретроспективное исследование были включены 150 пациентов, получивших комплексное лечение по поводу МРРПК. Характеристики исследуемых групп больных представлены в табл. 1.

Перед неоадьювантной ХЛТ всем пациентам была выполнена МРТ малого таза, интерпретация полученных результатов представлена в табл. 2 (группы равнозначны, для всех параметров $p > 0,05$).

Таблица 1. Характеристики исследуемых групп пациентов (n = 150)
Table 1. Patients' characteristics (n = 150)

Показатель Parameter	Основная группа (n = 71) Experimental group (n = 71)	Группа контро- ля (n = 79) Control group (n = 79)	p
Пол, n (%): Gender, n (%): мужской male женский female	44 (62,0) 27 (38,0)	43 (54,43) 36 (45,57)	0,443
Возраст, n (%): Age, n (%): <40 41–50 51–60 ≥61	8 (11,27) 8 (11,27) 24 (33,80) 31 (43,66)	10 (12,66) 9 (11,40) 29 (36,70) 31 (39,24)	0,293
Средний возраст, лет Mean age, years	58,14 (20–79)	58,14 (20–79)	
mrT, n (%): T3c T3d T4a T4b	12 (16,90) 6 (8,45) 34 (47,89) 19 (26,76)	17 (21,52) 8 (10,13) 32 (40,50) 22 (27,85)	0,475 0,944 0,364 0,882
mrN, n (%): N0 N1 N2a N2b	7 (9,86) 32 (45,07) 28 (39,44) 4 (5,63)	5 (6,33) 20 (25,32) 34 (43,03) 20 (25,32)	0,622 0,018 0,779 0,002
Стадия заболевания (клиническая), n (%): Disease stage (clinical), n (%): II IIIb IIIc	7 (9,86) 29 (40,84) 35 (49,30)	5 (6,33) 27 (34,17) 47 (59,50)	0,622 0,400 0,211
Локализация опухоли, n (%): Tumor location, n (%): нижеампуляр- ный отдел lower rectum среднеампуляр- ный отдел middle rectum вышеампуляр- ный отдел upper rectum	29 (40,84) 37 (52,11) 5 (7,04)	32 (40,51) 42 (53,16) 5 (6,33)	0,967 0,898 0,879
Число курсов периоперацион- ной химиотера- пии, n (%): Number of courses of perioperative chemotherapy, n (%): 4 6 8	45 (63,40) 16 (35,50) 18 (40,00) 11 (24,50)	66 (83,50) 18 (27,30) 22 (33,30) 26 (39,40)	0,005 0,353 0,473 0,101

Таблица 2. Результаты магнитно-резонансной томографии исследуе-
мых 150 пациентов, n (%)

Table 2. Results of magnetic resonance imaging of 150 patients examined, n (%)

Показатель Parameter	Основная группа (n = 71) Experimental group (n = 71)	Группа контроля (n = 79) Control group (n = 79)	p
Протяженность опухоли, см: Tumor length, cm: 2–5 >5	23 (32,40) 48 (67,60)	27 (34,18) 52 (65,82)	0,818
Положительный цирку- лярный край резекции: Positive circumferential resection margin:	65 (91,55)	73 (92,40)	0,848
за счет самой опухоли due to the tumor itself	50 (70,42)	54 (68,35)	0,784
за счет метастазов пораженного лимфатиче- ского узла due to metastases of the affected lymph node	15 (21,13)	19 (24,05)	0,670
Экстрамуральная сосудистая инвазия Extramural vascular invasion	53 (74,65)	57 (72,15)	0,730
Инфильтрация или прора- стание в органы и структу- ры (T4b): Infiltration or invasion into other organs and structures (T4b):			
в мочевой пузырь into the bladder	2 (2,82)	2 (2,53)	0,690
в предстательную железу into the prostate	2 (2,82)	2 (2,53)	0,690
в семенные пузырьки into the seminal vesicles	3 (4,22)	4 (5,06)	0,885
в стенки шейки матки into the cervical walls	2 (2,82)	2 (2,53)	0,690
в стенки влагалища into the vaginal walls	6 (8,45)	6 (7,59)	0,914
в тело матки into the uterus	2 (2,82)	4 (5,06)	0,777
в яичники into the ovaries	2 (2,82)	1 (1,26)	0,926
в леваторы, внутренние и наружные сфинктеры into the levators, internal and external sphincters	9 (12,68)	12 (15,19)	0,836

По завершении комплексного обследования все случаи были обсуждены на мультидисциплинарном консилиуме. Решением консилиума всем пациентам на 1-м этапе было рекомендовано проведение неоадьювантного курса лучевой терапии в комбинации с приемом капецитабина 1650 мг/м² в будние дни.

Из 150 пациентов у 111 (74 %) применялась системная химиотерапия в режимах индукции, консолидации или сочетанном (индукционная + консолидирующая). Распределение пациентов в зависимости от режима периоперационной системной химиотерапии представлено в табл. 3.

Таблица 3. Распределение пациентов в зависимости от типа периоперационной химиотерапии, $n = 150$

Table 3. Patients' distribution by the type of perioperative chemotherapy, $n = 150$

Тип химиотерапии Type of chemotherapy	Основная группа, n (%) Experimental group, n (%)	Группа контроля, n (%) Control group, n (%)	p
Индукционная Induction	11 (24,4)	9 (13,6)	0,146
Консолидирующая Consolidation	23 (51,2)	28 (42,4)	0,409
Сочетанная Combination	11 (24,4)	29 (44,2)	0,036
<i>Всего</i> <i>Total</i>	45 (63,4)	66 (83,5)	0,005

Анализ данных из электронной базы ARIA (информационно-управляющая онкологическая система для хранения и редактирования всех данных о пациенте, в том числе изображений) в специальной программе трехмерного дозиметрического планирования Eclipse и архивных материалов отделения радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России показал, что у всех пациентов в исследуемых группах клинические объемы (CTV1 и CTV2) принципиально не отличались, дозо-объемные предписания были идентичны и соблюдены в планах облучения.

Таблица 4. Частота и степень тяжести острой гематологической токсичности после окончания химиолучевой терапии у 150 больных местно-распространенным раком прямой кишки

Table 4. Incidence and severity of acute hematological toxicity after the completion of chemoradiotherapy in 150 patients with locally advanced rectal cancer

Показатель Parameter	Степень тяжести острой гематологической токсичности в основной группе (71 пациент), n (%) Grade of acute hematological toxicity in the experimental group (71 patients), n (%)				Всего, n (%) Total, n (%)
	I	II	III	IV	
Анемия Anemia	16 (22,53)	3 (4,22)	0	0	19 (26,76)
Лейкопения Leukopenia	22 (30,98)	5 (7,04)	2 (2,82)	0	29 (40,84)
Нейтропения Neutropenia	23 (32,4)	5 (7,04)	0	0	28 (39,43)
Тромбоцитопения Thrombocytopenia	11 (15,5)	1 (1,41)	0	0	12 (16,9)
	Степень тяжести острой гематологической токсичности в группе контроля (79 пациентов), n (%) Grade of acute hematological toxicity in the control group (79 patients), n (%)				Всего, n (%) Total, n (%)
	I	II	III	IV	
Анемия Anemia	19 (24,05)	3 (3,8)	0	0	22 (27,85)
Лейкопения Leukopenia	25 (31,64)	6 (7,6)	3 (3,8)	0	34 (43,03)
Нейтропения Neutropenia	19 (24,05)	5 (6,33)	3 (3,8)	0	27 (34,18)
Тромбоцитопения Thrombocytopenia	13 (16,45)	1 (1,26)	0	0	14 (17,72)

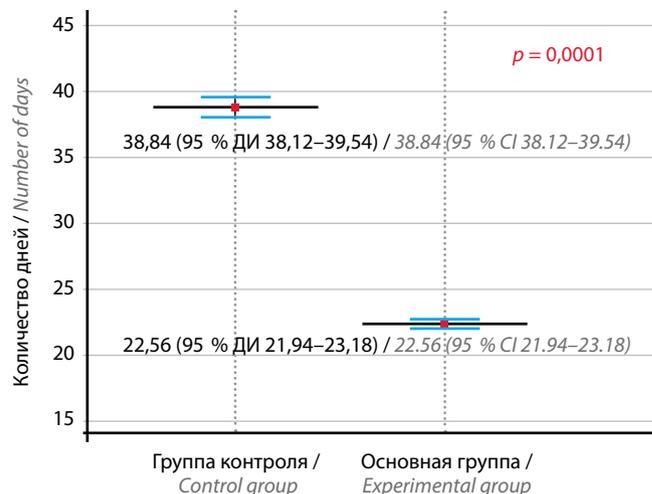


Рис. 2. Продолжительность пролонгированного курса неадьювантной химиолучевой терапии в группах. ДИ – доверительный интервал

Fig. 2. Duration of a prolonged course of neoadjuvant chemoradiotherapy in groups. CI – confidence interval

Продолжительность ПКХЛТ в основной группе составила 22,56 (95 % ДИ 21,94–23,18) календарного дня, в группе контроля – 38,84 (95 % ДИ 38,12–39,54). Таким образом, продолжительность курса ХЛТ в основной группе благодаря гипофракционному режиму удалось сократить в среднем на 2 нед ($p = 0,0001$) (рис. 2).

В табл. 4 предоставлена ранняя гематологическая токсичность ХЛТ.

Таблица 5. Частота и степень ранней лучевой токсичности со стороны кожи и смежных органов малого таза у 150 больных местно-распространенным раком прямой кишки

Table 5. Incidence and severity of acute radiation toxicity in the skin and adjacent pelvic organs in 150 patients with locally advanced rectal cancer

Показатель Parameter	Степень ранней местной токсичности в основной группе (71 пациент), n (%) Grade of acute local toxicity in the experimental group (71 patients), n (%)				Всего, n (%) Total, n (%)
	I	II	III	IV	
Проктит Proctitis	26 (36,62)	9 (12,68)	2 (2,82)	0	37 (52,12)
Цистит Cystitis	16 (22,53)	2 (2,82)	0	0	18 (25,35)
Кожные реакции Skin disorders	16 (22,53)	1 (1,41)	0	0	17 (23,94)
Вагинит Vaginitis	2 (2,82)	0	0	0	2 (2,82)
	Степень ранней местной токсичности в группе контроля (79 пациентов), n (%) Grade of acute local toxicity in the control group (79 patients), n (%)				Всего, n (%) Total, n (%)
	I	II	III	IV	
Проктит Proctitis	37 (46,83)	10 (12,66)	0	0	47 (59,5)
Цистит Cystitis	16 (20,25)	3 (3,80)	0	0	19 (24,05)
Кожные реакции Skin disorders	20 (25,32)	3 (3,80)	0	0	23 (29,11)
Вагинит Vaginitis	4 (5,06)	1 (1,26)	1 (1,26)	0	6 (7,60)

Нами также были изучены местные реакции со стороны кожи и смежных органов малого таза: прямой кишки, мочевого пузыря и влагалища (табл. 5).

Общая частота ранней лучевой токсичности III и IV степени тяжести составила 5,6 % в основной группе и 8,9 % в контрольной группе ($p = 0,658$), из них частота гематологической токсичности – 2,82 и 7,6 % соответственно ($p = 0,350$), частота токсичности со стороны кожи и смежных органов малого таза – 2,82 и 1,3 % соответственно ($p = 0,926$).

Для оценки клинического ответа опухоли на ХЛТ всем пациентом спустя 7,2 (95 % ДИ 6,7–7,6) нед была проведена контрольная МРТ органов малого таза. Результаты оценки клинического ответа на ХЛТ в группах предоставлены в табл. 6.

Всем пациентам вне зависимости от того, проводилась консолидирующая ХТ или нет, спустя 13,84 (95 % ДИ 13,07–14,61) нед после окончания ПКХЛТ было выполнено хирургическое вмешательство. На рис. 3 представлено распределение пациентов в зависимости от степени лечебного патоморфоза.

При анализе показателей 3-летней безрецидивной выживаемости в основной группе и группе контроля зарегистрированы 4,2 и 3,8 % рецидивов соответственно ($p = 0,954$; ОР 1,05; 95 % ДИ 0,21–5,22). Показатель 3-летней выживаемости без признаков прогрессирования в основной группе составил 73,2 %, в группе контроля – 64,6 % ($p = 0,353$; ОР 0,79; 95 % ДИ 0,42–1,35).

Таблица 6. Степень регресса опухоли у 150 пациентов после химиолучевой терапии, n (%)

Table 6. Tumor regression grades in 150 patients after chemoradiotherapy, n (%)

Степень регресса опухоли (mrTRG) Magnetic resonance tumor regression grade (mrTRG)	Основная группа (n = 71) Experimental group (n = 71)	Группа контроля (n = 79) Control group (n = 79)	p
TRG1	2 (2,81)	1 (1,27)	0,926
TRG2	22 (30,98)	17 (21,52)	0,187
TRG3	35 (49,30)	42 (53,15)	0,636
TRG4	11 (15,50)	15 (19,00)	0,573
TRG5	1 (1,41)	4 (5,06)	0,430

Показатель 3-летней общей выживаемости в основной группе и в группе контроля составил 84,5 и 82,3 % соответственно ($p = 0,743$; ОР 0,87; 95 % ДИ 0,39–1,92) (рис. 4).

Обсуждение

В работе приведены результаты ретроспективного анализа противоопухолевой эффективности и токсичности неoadьювантной ХЛТ 150 больных МРРПК, среди которых 79 была проведена лучевая терапия в классическом режиме фракционирования дозы, а 71 – в пролонгированном гиподифракционном. Нами не были получены статистически значимые различия в показателях частоты развития гематологической

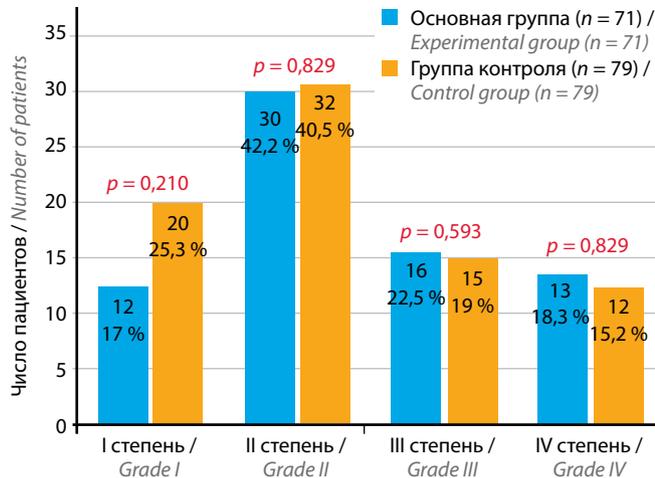


Рис. 3. Степень лечебного патоморфоза по Dworak после неoadъювантного лечения среди 150 пациентов при патогистологическом исследовании

Fig. 3. Grade of therapeutic pathomorphosis evaluated by histological examination (using the Dworak grading system) after neoadjuvant therapy in 150 patients

и местной токсичности, а также противоопухолевой эффективности, которая была оценена с использованием данных МРТ (по шкале TRG) и гистологического исследования послеоперационного материала (в соответствии с классификацией морфологической оценки ответа опухоли по Dworak).

В нашем исследовании частота развития острой токсичности III и IV степени не различалась в исследуемых группах и составила 5,6 %, что соответствует данным других авторов – 5,8 % в исследовании S. Y. Ngan и соавт. [6].

В рандомизированном исследовании S. U. Lee и соавт. [13] были представлены результаты лечения 231 пациента с МРРПК, прошедшего ПКХЛТ в комбинации с пероральным приемом капецитабина (капецитабин 825 мг/м² дважды в день в течение всего периода лучевой терапии) и иринотекана (40 мг/м² еженедельно в течение 5 нед подряд). Результаты исследования показали, что частота патоморфологического регресса опухоли III и IV степени после ПКХЛТ составила 28,6 % в группе капецитабина и 37,5 % в группе капецитабина/иринотекана ($p = 0,247$). Не было выявлено достоверных различий между 2 группами в показателях 3-летнего локального контроля (91,7 % против 92,5 %; $p = 0,875$), безрецидивной выживаемости (80,8 % против 77,2 %; $p = 0,685$) и общей выживаемости (88,4 % против 90,4 %; $p = 0,723$). В нашем исследовании частота лечебного патоморфоза III и IV степени также не различалась в исследуемых группах и составила 40,8 и 34,2 % соответственно ($p = 0,400$). Нами также не было выявлено различий в показателях 3-летнего локального контроля (95,8 % против 96,2 %; $p = 0,954$), безрецидивной выживаемости (73,2 % против 64,6 %; $p = 0,353$) и общей выживаемости (84,5 % против 82,3 %; $p = 0,743$).

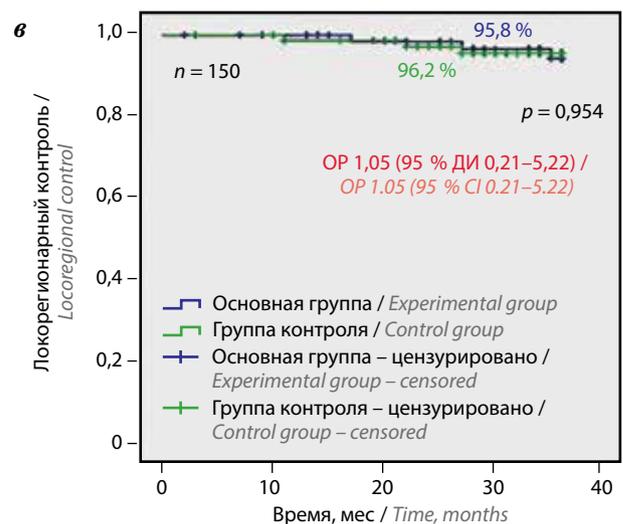
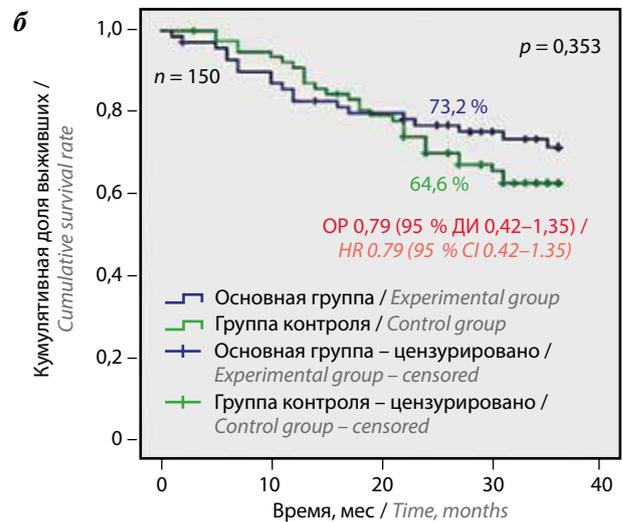
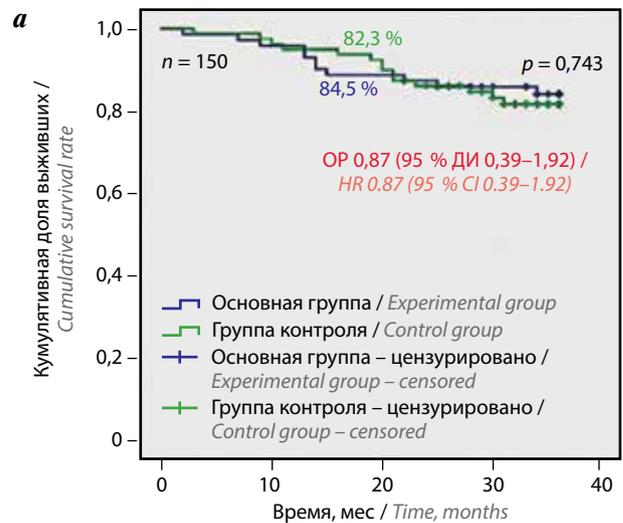


Рис. 4. Показатели 3-летней общей выживаемости (а), выживаемости без признаков прогрессирования (б) и локорегионарного контроля (в) в зависимости от режима лучевой терапии. ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал

Fig. 4. Three-year overall survival (a), progression-free survival (б), and locoregional control (в) depending on the regimen of radiotherapy. HR – hazard ratio, CI – confidence interval

Выводы

Таким образом, нам удалось продемонстрировать эквивалентность рассмотренных режимов ХЛТ, при этом предложенный нами режим ХЛТ с гипофракционированием позволяет достоверно сократить продолжительность лечения, что более удобно для пациента и экономически эффективно.

В нашем исследовании впервые было выполнено сравнение безопасности и эффективности стандартного режима ПКХЛТ и режима с гипофракционированием. К недостаткам нашего исследования можно

отнести небольшое число пациентов, что требует дальнейшего набора материала.

У больных МРРПК режим гипофракционирования может рассматриваться как альтернативный и не уступающий стандартному режиму фракционирования дозы в ПКХЛТ. Наши данные должны быть подтверждены в рамках рандомизированного клинического исследования, также необходимо изучение частоты развития поздних осложнений лучевой терапии перед внедрением метода в широкую клиническую практику.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Benson A.B., Venook A.P., Cederquist L. et al. Colon Cancer, Version 1.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2017;15(3):370–98. DOI: 10.6004/jnccn.2017.0036.
- Glynne-Jones R., Wyrwicz L., Tiret E. et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28(Suppl 4):iv22–40. DOI: 10.1093/annonc/mdx224.
- Zhou Z.R., Liu S.X., Zhang T.S. et al. Short-course preoperative radiotherapy with immediate surgery versus long-course chemoradiation with delayed surgery in the treatment of rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg Oncol* 2014;23(4):211–21. DOI: 10.1016/j.suronc.2014.10.003.
- Liu S.X., Zhou Z.R., Chen L.X. et al. Short-course versus long-course preoperative radiotherapy plus delayed surgery in the treatment of rectal cancer: a meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;16(14):5755–62. DOI: 10.7314/apjcp.2015.16.14.5755.
- Kairevičė L., Latkauskas T., Tamelis A. et al. Preoperative long-course chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy versus short-course radiotherapy without adjuvant chemotherapy both with delayed surgery for stage II–III resectable rectal cancer: 5-year survival data of a randomized controlled trial. *Medicina (Kaunas)* 2017;53(3):150–8. DOI: 10.1016/j.medic.2017.05.006.
- Ngan S.Y., Burmeister B., Fisher R.J. et al. Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04. *J Clin Oncol* 2012;30(31):3827–33. DOI: 10.1200/JCO.2012.42.9597.
- Барсуков Ю.А., Кузьмичев Д.В., Ткачев С.И. и др. Комплексное лечение больных раком прямой кишки с использованием неoadъювантной термомиолучевой терапии. *Онкологическая колопроктология* 2014;(3):23–8. [Barsukov Yu.A., Kuzmichev D.V., Tkachev S.I. et al. Comprehensive treatment of patients with rectal cancer using neoadjuvant thermochemoradiotherapy. *Onkologicheskaya Koloproktologiya = Colorectal Oncology* 2014;(3):23–8. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2220-3478-2014-0-3-23-28.
- Cox J., Stetz J., Pajak T. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;1(5):1341–6. DOI: 10.1016/0360-3016(95)00060-C.
- Suarez J., Vera R., Balen E. et al. Pathologic response assessed by Mandart grade is a better prognostic factor than down staging for disease-free survival after preoperative radiochemotherapy for advanced rectal cancer. *Colorectal Dis* 2008;10(6):563–8.
- Dhadda A.S., Dickinson P., Zaitoun A.M. et al. Prognostic importance of Mandart tumour regression grade following preoperative chemo/radiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Eur J Cancer* 2011;47(8):1138–45.
- Vecchio F.M., Valentini V., Minsky B.D. et al. The relationship of pathologic tumor regression grade (TRG) and outcomes after preoperative therapy in rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62(3):752–60.
- Dworak O., Keilholz L., Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis* 1997;12(1):19–23.
- Lee S.U., Kim D.Y., Kim S.Y. et al. Comparison of two preoperative chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: capecitabine alone versus capecitabine plus irinotecan. *Radiat Oncol* 2013;8:258. DOI: 10.1186/1748-717X-8-258.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.С. Абдужаппаров / A.S. Abdujapparov: <https://orcid.org/0000-0002-8390-5416>

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

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

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

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

Статья поступила: 20.04.2020. **Принята к публикации:** 04.06.2020.

Article submitted: 20.04.2020. **Accepted for publication:** 04.06.2020.

Роль телемедицины в лечении редких заболеваний: анализ 1 года работы на примере рака анального канала

С.С. Гордеев, М.Ю. Федянин, Е.В. Глазкова, В.А. Амосова, А.В. Петровский

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

Контакты: Сергей Сергеевич Гордеев s.gordeev@ronc.ru

Цель исследования – анализ обращаемости и потенциальной потребности регионов в телемедицинских консультациях при лечении пациентов с диагнозом рака анального канала, а также анализ распространенных ошибок, допускаемых в процессе лечения.

Материалы и методы. Проанализированы телемедицинские консультации пациентов из 3 федеральных округов за период с апреля 2019 г. по апрель 2020 г. Анализируемые параметры включали соотношение прогнозируемой потребности и количество запросов на телемедицинскую консультацию, количество врачебных ошибок у пациентов, которым ранее уже был проведен 1-й и/или последующие этапы лечения (в соответствии с действовавшими на момент лечения клиническими рекомендациями).

Результаты. За год проведено 15 телемедицинских консультаций: 13 (86,7 %) – по поводу прогрессирования или осложнений заболевания, 2 (13,3 %) – для определения первичного плана лечения. Ошибки в процессе лечения допущены у 11 (84,6 %) пациентов из 13. Прогнозируемая потребность исходя из численности населения – 565 консультаций за год, прогнозируемая потребность исходя из реальной обращаемости в онкологические диспансеры – 81 консультация.

Выводы. Присутствует высокое число значимых ошибок при определении плана лечения пациентов с плоскоклеточным раком анального канала. Целесообразно более широкое использование возможностей телемедицинских консультаций с федеральными центрами при определении плана первичного лечения.

Ключевые слова: рак анального канала, телемедицина, химиолучевая терапия, клинические рекомендации

Для цитирования: Гордеев С.С., Федянин М.Ю., Глазкова Е.В. и др. Роль телемедицины в лечении редких заболеваний: анализ 1 года работы на примере рака анального канала. Тазовая хирургия и онкология 2020;10(2):28–32.

DOI: 10.17650/2686-9594-2020-10-2-28-32



Role of telehealth services in the treatment of rare disease: analysis of 1 year of work on the example of anal cancer

S.S. Gordeev, M. Yu. Fedyanin, E. V. Glazkova, V.A. Amosova, A.V. Petrovskiy

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia;
 24 Kashirskoe Shosse; Moscow 115478, Russia

Objective: to assess the potential need for telehealth consultations in regions for the treatment of patients diagnosed with anal cancer and to analyze the most common treatment errors.

Materials and methods. We analyzed telehealth consultations provided for 3 Federal districts between April 2019 and April 2020. The following parameters were evaluated: the ratio between the predicted need for telehealth consultations and the real number of requests, the number of medical errors in patients who had already undergone first and/or subsequent treatment stages (according to relevant clinical guidelines).

Results. Fifteen telehealth consultations were provided during this year: 13 of them (86.7 %) for disease progression or complications and 2 of them (13.3 %) to determine the initial treatment strategy. Treatment errors were registered in 11 out of 13 cases (84.6 %). The predicted need based on the population size was 565 consultations per year; the predicted need based on the real number of patients visited cancer clinics was 81 consultations.

Conclusions. We found many significant errors in treatment regimens of patients with squamous cell anal carcinoma. Wider use of telehealth consultations with Federal centers will ensure the correct choice of the initial treatment strategy.

Key words: anal cancer, telehealth, chemoradiotherapy, clinical guidelines

For citation: Gordeev S.S., Fedyanin M. Yu., Glazkova E.V. et al. Role of telehealth services in the treatment of rare disease: analysis of 1 year of work on the example of anal cancer. Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology 2020;10(2):28–32. (In Russ.).

Введение

Обеспечение доступной качественной медицинской помощи всем гражданам является одной из приоритетных задач развитого государства. Равное право граждан РФ на медицинскую помощь закреплено 41-й статьей Конституции РФ [1]. Однако существуют понятия как «горизонтального», так и «вертикального» равноправия в обеспечении здоровья [2]. Первое гарантирует одинаковую медицинскую помощь пациентам с одинаковыми нуждами. Если сконцентрироваться только на клиническом аспекте данного вопроса, то один из основных инструментов обеспечения этого права – клинические рекомендации и контроль за их соблюдением. Второе гарантирует более высокий уровень медицинской помощи пациентам с более высокими нуждами. С точки зрения практического врача, это пациенты с нестандартными клиническими ситуациями, несколькими конкурирующими или редкими заболеваниями. Лечение в подобных ситуациях может не укладываться в клинические рекомендации, требовать дополнительных ресурсов и индивидуального подхода. В то время как доля подобных случаев может быть относительно высока, способность обеспечить качественную медицинскую помощь в нестандартной ситуации является одним из индикаторов качественной работы системы здравоохранения. Решение проблемы может быть сложным даже в условиях специализированной крупной клиники. Особенностью РФ является большое количество регионов с низкой плотностью населения и плохой транспортной доступностью. При этом низкая плотность населения не означает отсутствие нестандартных клинических ситуаций для врача, но часто означает отсутствие (по объективным причинам) специалистов с высоким уровнем компетенции по определенным направлениям. Не стоит забывать и о законе инверсии медицинской помощи, который сформулировал сэр Джулиан Тудор Харт во время работы в экономически малообеспеченных и относительно отдаленных регионах Англии: доступность медицинской помощи обратно пропорциональна потребности в ней [3].

Телемедицина является одним из потенциальных инструментов повышения равноправия и доступности медицинской помощи. При сравнительно низкой затратной части, необходимой для организации отдела дистанционного консультирования, возможны обсуждение и коррекция плана обследования и лечения пациентов с любым ведущим специалистом страны. Телемедицина может способствовать и более оптимальной маршрутизации пациентов. Сложный случай не всегда требует наличия сложного оборудования и уникальных навыков специалиста на месте. Часть вопросов можно обсуждать и контролировать дистанционно, части пациентов потребуются маршрутизация в учреждения более высокого уровня (но даже в этом случае предварительное обсуждение, обследование

и планирование помогут ускорить начало оказания специализированной помощи).

Хорошей моделью для оценки «вертикального» равноправия в оказании медицинской помощи являются редкие онкологические заболевания. Любые ошибки в лечении могут иметь тяжелые последствия. Редкость заболевания не всегда означает невозможность лечения на региональном уровне, но часто требует первичной консультации квалифицированного узкоспециализированного специалиста. Одним из возможных инструментов для решения подобных задач является телемедицина. В 2019 г. главный внештатный онколог Министерства здравоохранения РФ дал рекомендации в Дальневосточном, Сибирском и Уральском федеральных округах РФ по дистанционному консультированию пациентов с рядом редких онкологических заболеваний.

Цель данного исследования – анализ работы отдела телемедицины за 1-й год внедрения данного проекта по одному из редких заболеваний – раку анального канала.

Материалы и методы

В феврале 2019 г. в 3 федеральных округах с общим населением 37 648 342 человека [4] были даны рекомендации по дистанционному консультированию всех пациентов, обращающихся с диагнозом рака анального канала на онкологический консилиум. При дистанционных консультациях всех пациентов направляли к нескольким специалистам, в зависимости от ситуации или при необходимости междисциплинарного обсуждения.

Были проанализированы все запросы на дистанционные консультации, полученные в период с апреля 2019 г. по апрель 2020 г. Анализируемые параметры включали соотношение прогнозируемой потребности и количество запросов на телемедицинскую консультацию, количество врачебных ошибок у пациентов, которым ранее уже был проведен 1-й и/или последующие этапы лечения. Ошибки констатировались при несоответствии лечения представленному в клинических рекомендациях Ассоциации онкологов России без задокументированного объяснения показаний к изменению плана лечения [5].

Прогнозируемую потребность вычисляли 2 методами:

- 1) экстраполируя данные по заболеваемости наиболее близкой этнической популяции, где ведется подобная статистика. Был использован усредненный показатель 1,5 на 100 тыс. населения по данным европейских стран [6];
- 2) на основании результатов аудитов онкологических служб анализируемых регионов, исходя из данных о числе законченных случаев госпитализации пациентов с диагнозом рака анального канала.

Результаты

За анализируемый период поступили запросы на 15 телемедицинских консультаций: 2 (13,3 %) консультации для определения тактики первичного лечения, и у 13 (86,7 %) пациентов консультации были по поводу лечения осложнений или рецидивов после ранее проведенного лечения. Среди этих 13 пациентов у 11 (84,6 %) первичное лечение было проведено со значительными нарушениями клинических рекомендаций, что с большой вероятностью могло быть причиной развившихся рецидивов и/или осложнений рака анального канала. В таблице представлены основные нарушения в процессе лечения, допущенные у этих 11 пациентов. Наиболее значимыми нарушениями плана лечения были проведение лучевой терапии (ЛТ) без химиотерапии (ХТ) митомидином или цисплатином, проведение ЛТ без ХТ фторпиримидинами, некорректная суммарная очаговая доза (СОД) ЛТ на опухоль (СОД <50 Гр; превышение СОД в пределах 6 Гр не считалось нарушением), проведение ЛТ с запланированным перерывом, отсутствие ЛТ, назначение нерекомендованной схемы ХТ, назначение ХТ при отсутствии показаний к ней, выполнение местного иссечения рака анального канала на 1-м этапе лечения (при наличии гистологического подтверждения диагноза).

Как следует из таблицы, наиболее распространенные ошибки касались проведения 1-го, наиболее зна-

чимого для пациента этапа лечения – ЛТ. У большинства пациентов не выполнялось введение 2-го химиопрепарата (митомидин или цисплатин) на фоне ЛТ, у 2 больных ЛТ проводилась без сопутствующей ХТ. Несмотря на то что мы не учитывали при анализе необходимость подбора СОД ЛТ с учетом стадии опухоли по критерию Т (что необходимо в соответствии с клиническими рекомендациями), у 5 пациентов СОД проведенной ЛТ была менее 50 Гр, что не является оптимальным даже в качестве предоперационного лечения рака прямой кишки. У 3 пациентов системная ХТ для лечения диссеминированных форм рака анального канала была назначена по аналогии с лечением рака прямой кишки с использованием схем, не рекомендованных в отношении рака анального канала. У 4 пациентов была использована индукционная и/или консолидирующая ХТ, которая ранее показала неэффективность в рамках исследований III фазы [7, 8].

Исходя из вероятной заболеваемости 1,5 случая на 100 тыс. населения, прогнозируемая потребность в телемедицинском консультировании в анализируемых регионах с общей численностью населения 37 648 342 человека составляет 565 консультаций за год. Тем не менее во время аудитов в каждом диспансере за год было выявлено только от 1 до 7 законченных случаев госпитализации пациентов с диагнозом плоскоклеточного рака анального канала (медиана – 3 случая). Всего в анализируемых регионах функционируют 27 онкологических

Ошибки в лечении пациентов с диагнозом рака анального канала

Errors in the treatment of patients diagnosed with anal cancer

Пациент Patient	ЛТ без ХТ митомидином/цисплатином RT without CT (mitomycin/cisplatin)	ЛТ без ХТ фторпиримидинами RT without CT (fluoropyrimidines)	Доза ЛТ RT dose	ЛТ с перерывом Interrupted RT	Нет ЛТ No RT	Схема ХТ CT regimen	ХТ без показаний CT with no indications	Местное иссечение на 1-м этапе Local excision at the first stage
1	1	–	1	–	–	1	–	–
2	1	1	1	1	–	–	1	–
3	1	–	–	1	–	–	–	–
4	–	–	1	1	–	–	–	–
5	–	–	–	–	1	1	1	–
6	1	–	1	1	–	–	–	–
7	–	–	–	–	–	–	–	1
8	1	–	1	1	–	–	–	–
9	1	1	–	–	–	–	1	–
10	1	–	–	–	–	1	1	–
11	1	–	–	–	–	–	–	–
<i>Всего Total</i>	8	2	5	5	1	3	4	1

Примечание. ЛТ – лучевая терапия, ХТ – химиотерапия.

Note. RT – radiotherapy, CT – chemotherapy.

диспансеров. На основании этих данных прогнозируемая потребность в телемедицинских консультациях составляет 81 консультацию за год.

Обсуждение

Рак анального канала — редкое онкологическое заболевание, в отношении которого не ведется статистика в РФ. Заболевание преимущественно диагностируют в локализованной или местно-распространенной форме, когда имеются возможности эффективного радикального лечения. Корректное построение врачебной тактики может обеспечить 5-летнюю выживаемость у 80–90 % пациентов с сохранением высокого качества жизни и полноценной трудоспособности [7, 9–11]. Нарушение плана лечения приводит к высокой частоте инвалидизации, повышению частоты выполнения калечащих операций и более высокой смертности. Возможность эффективного лечения в сочетании с яркими последствиями врачебных ошибок позволили нам выбрать именно это заболевание для проведения анализа.

Результаты работы отдела телемедицины по разряду редких заболеваний за 1-й год нельзя назвать успешными. Вне зависимости от метода подсчета региональные онкологические диспансеры обращаются за консультацией менее чем в 10 % случаев. При этом предварительные данные говорят о высокой обоснованности рекомендаций по обязательному консультированию всех пациентов с диагнозом рака анального канала: в 90 % случаев построение тактики лечения у пациентов было некорректным и привело к негативным результатам. Этого потенциально можно было избежать при условии повышения числа консультаций на 1-м этапе лечения. Однако подобных обращений за год было всего 2.

Нельзя исключить избирательного подхода региональных диспансеров к обращению за телемедицинскими консультациями. Возможно, высокая доля нарушений клинических рекомендаций (90 %) в проанализированных случаях объясняется тем, что именно пациенты с осложнениями и рецидивами преимущественно рассматривались в подобных обращениях. Тем не менее характер выявленных врачебных ошибок говорит о высокой вероятности их систематического повторения. Излечение рака анального канала возможно и после некорректно проведенного лечения, но вероятность стойкой ремиссии будет ниже, а число осложнений — более высоким.

Другой интересной находкой в нашей работе является явное несоответствие между прогнозируемым числом случаев рака анального канала исходя из заболеваемости и исходя из реальной практики работы диспансеров. Соотношение при грубом подсчете составляет 20,3 % (137 случаев из 675). Не существует эпидемиологических предпосылок к тому, чтобы заболеваемость раком анального канала в РФ была в 5 раз ниже, чем в Европе и США [6]. Любые возможные объяснения говорят о наличии значительной проблемы. Пациенты могут не обращаться за медицинской помощью или лечиться вне рамок онкологической службы. Лечение вне рамок онкологической службы потенциально означает еще более высокое число врачебных ошибок. Основной для рака анального канала метод лечения — химиолучевая терапия — в подавляющем большинстве регионов доступен только в онкологических диспансерах. Другие медицинские учреждения могут предложить только хирургическое лечение, что является нарушением клинических рекомендаций, а все подобные операции носят калечащий характер. Другое возможное объяснение — лечение и кодирование пациентов как страдающих раком прямой кишки. В российском регистре злокачественные новообразования прямой кишки, ректосигмоидного соединения, ануса учитывают вместе, что является фактической ошибкой, персистирующей многие годы [12]. Рак анального канала не только имеет отличные от рака прямой кишки гистологическое строение и механизмы канцерогенеза, но даже эмбриологически прямая кишка и анальный канал развиваются из различных зародышевых листков [13, 14]. Отсутствие выделения рака анального канала как отдельной нозологической единицы в национальном регистре может приводить к тому, что ряд специалистов экстраполируют принципы лечения рака прямой кишки на новообразования анального канала, что, безусловно, негативно отражается на судьбе пациентов.

Выводы

Таким образом, проведенный анализ, несмотря на малое число наблюдений, позволил выявить ряд проблем в лечении рака анального канала в РФ. Усиление контроля и повышение роли телемедицины в лечении редких заболеваний может быть одним из эффективных путей решения данной проблемы.

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

1. Борисов А. Комментарий к Конституции Российской Федерации (постатейный) с комментариями Конституционного суда РФ. Litres, 2020. [Borisov A. Comment to the Constitution of the Russian Federation (article-by-article) with comments of the Constitutional Court of the Russian Federation. Litres, 2020. (In Russ.)].
2. Raine R., Fitzpatrick R., Barratt H. et al. Challenges, solutions and future directions in the evaluation of service innovations in health care and public health. Southampton, 2016.
3. Hart J.T. The inverse care law. *Lancet* 1971;1(7696):405–12. DOI: 10.1016/s0140-6736(71)92410-x.
4. Суринов А., Баранов Э., Безбородова Т. Россия в цифрах. 2018: краткий статистический сборник. Росстат, 2018. [Surinov A., Baranov E., Bezborodova T. Russia in figures. 2018: brief statistical compendium. Rosstat, 2018. (In Russ.)].
5. Гордеев С.С., Мамедли З.З., Федянин М.Ю., Черных М.В. Клинические рекомендации. Плоскоклеточный рак анального канала, анального края, перианальной кожи. Ассоциация онкологов России, 2009. С. 67. Доступно по: https://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines-2020/rak_analnogo_kanala.pdf. [Gordeev S.S., Mamedli Z.Z., Fedyanin M.Yu., Chernykh M.V. Clinical guidelines. Squamous cell carcinoma of the anal canal, anal margin, and perianal skin. Association of Russian Oncologists, 2009. P. 67. Available at: https://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines-2020/rak_analnogo_kanala.pdf. (In Russ.)].
6. Islami F., Ferlay J., Lortet-Tieulent J. et al. International trends in anal cancer incidence rates. *Int J Epidemiol* 2017;46(3): 924–38. DOI: 10.1093/ije/dyw276.
7. Gunderson L.L., Winter K.A., Ajani J.A. et al. Long-term update of US GI intergroup RTOG 98-11 phase III trial for anal carcinoma: survival, relapse, and colostomy failure with concurrent chemoradiation involving fluorouracil/mitomycin versus fluorouracil/cisplatin. *J Clin Oncol* 2012;30(35):4344–51. DOI: 10.1200/JCO.2012.43.8085.
8. James R.D., Glynn-Jones R., Meadows H.M. et al. Mitomycin or cisplatin chemoradiation with or without maintenance chemotherapy for treatment of squamous-cell carcinoma of the anus (ACT II): a randomised, phase 3, open-label, 2 × 2 factorial trial. *Lancet Oncol* 2013;14(6):516–24.
9. Gordeyev S.S., Rasulov A.O., Gorbounova V.A. et al. Concurrent paclitaxel, capecitabine, mitomycin C and pelvic radiation therapy for patients with squamous cell anal carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2017;80(3):623–9. DOI: 10.1007/s00280-017-3408-4.
10. Arcadipane F., Franco P., Ceccarelli M. et al. Image-guided IMRT with simultaneous integrated boost as per RTOG 0529 for the treatment of anal cancer. *Asia Pac J Clin Oncol* 2018;14(3):217–23.
11. Mitra D., Hong T.S., Horick N. et al. Long-term outcomes and toxicities of a large cohort of anal cancer patients treated with dose-painted IMRT per RTOG 0529. *Adv Radiat Oncol* 2017;2(2):110–7. DOI: 10.1016/j.adro.2017.01.009.
12. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. С. 250. [Malignant tumors in Russia in 2018 (incidence and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: P. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia, 2019. P. 250. (In Russ.)].
13. Frisch M. On the etiology of anal squamous carcinoma. *Dan Med Bull* 2002;49(3):194–209.
14. Nakashima J., Zulfikar H. Embryology, rectum and anal canal. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2020.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

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

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.

Статья поступила: 29.05.2020. **Принята к публикации:** 02.07.2020.

Article submitted: 29.05.2020. **Accepted for publication:** 02.07.2020.

Метастазы колоректального рака в легких: результаты хирургического лечения и факторы прогноза

Б.Б. Ахмедов, П.В. Кононец, М.Ю. Федянин, З.З. Мамедли, С.С. Гордеев, В.А. Алиев, И.С. Стилиди

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

Контакты: Бахром Бахтиерович Ахмедов abb_onc@mail.ru

Цель исследования — изучение непосредственных и отдаленных результатов хирургического лечения метастазов колоректального рака в легких, анализ факторов, которые могут влиять на эффективность хирургического лечения.

Материалы и методы. В исследование включено 211 пациентов с метастазами колоректального рака в легких, которые получили лечение в период с 1994 по 2014 г. Критерием включения было наличие резектабельных или условно резектабельных метастазов при оценке данных компьютерной томографии грудной клетки торакальным хирургом, критериями исключения — наличие первично-множественных злокачественных новообразований и возраст старше 85 лет. Оценивали виды выполненных операций, частоту выполнения операций в объеме R0, частоту послеоперационных осложнений, общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования.

Результаты. В 162 (76,8 %) случаях из 211 была выполнена атипичная резекция легкого. Хирургическое лечение в объеме пневмон-, билоб- или лобэктомии получили 49 (23,2 %) пациентов из 211. Операция в объеме R0 выполнена в 96,2 % случаев, в объеме R1, R2 — в 2,9 %. Одному пациенту была проведена пробная операция. Клинически значимые послеоперационные осложнения отмечены у 4 (2 %) пациентов, послеоперационная летальность составила 0,5 % (1 случай). Пятилетняя общая выживаемость составила 52,7 %, 5-летняя выживаемость без прогрессирования — 45,8 %. Достоверным фактором, негативно влияющим на общую выживаемость, было развитие метастазов в срок до 24 мес после первичного радикального лечения (отношение рисков 0,347; 95 % доверительный интервал 0,227–0,53; $p < 0,0001$).

Выводы. Хирургическое лечение на сегодняшний день является полностью оправданным и единственным действительно эффективным методом лечения, который может привести к долгосрочной выживаемости пациентов с метастазами колоректального рака в легких, а наилучшие результаты лечения достигаются при наличии безрецидивного интервала более 24 мес.

Ключевые слова: торакотомия, колоректальный рак, метастазы в легких, хирургическое лечение, факторы прогноза, компьютерная томография

Для цитирования: Ахмедов Б.Б., Кононец П.В., Федянин М.Ю. и др. Метастазы колоректального рака в легких: результаты хирургического лечения и факторы прогноза. Тазовая хирургия и онкология 2020;10(2):33–41.

DOI: 10.17650/2686-9594-2020-10-2-33-41



Colorectal cancer metastases to the lungs: outcomes of surgical treatment and prognostic factors

B. B. Akhmedov, P. V. Kononets, M. Yu. Fedyanin, Z. Z. Mamedli, S. S. Gordeev, V. A. Aliev, I. S. Stilidi

N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Objective: to evaluate short-term and long-term outcomes of surgical treatment for colorectal cancer metastases to the lungs and to analyze factors affecting the efficacy of surgery.

Materials and methods. This study included 211 patients with colorectal cancer metastases to the lungs treated between 1994 and 2014. We enrolled patients with resectable or conventionally resectable metastases (according to chest computed tomography evaluated by a thoracic surgeon); the exclusion criteria were as follows: multiple primary tumors and age more than 85 years. We assessed the type of surgeries, frequency of R0 resections, incidence of postoperative complications, overall survival, and progression-free survival.

Results. One hundred and sixty-two patients out of 211 (76.8 %) have undergone atypical lung resection. Forty-nine patients (23.2 %) have undergone pneumonectomy, bilobectomy, or lobectomy. The majority of patients (96.2 %) have had R0 resection, whereas 2.9 % of study participants have had R1 or R2 resections. One patient has undergone a trial surgery. Clinically significant postoperative complications were observed in 4 (2 %) patients; postoperative mortality was 0.5 % (1 case). The five-year overall survival rate was 52.7 %; the 5-year progression-free survival rate was 45.8 %. Development of metastases within 24 months after primary surgery was found to be a significant factor negatively affecting overall survival (hazard ratio 0.347; 95 % confidence interval 0.227–0.53; $p < 0.0001$).

Conclusions. Surgical treatment is currently the only truly effective treatment, which can improve long-term survival of patients with colorectal cancer metastases to the lungs; the best treatment results are achieved in patients with a relapse-free interval of more than 24 months.

Key words: thoracotomy, colorectal cancer, lung metastases, surgical treatment, prognostic factors, computed tomography

For citation: Akhmedov B. B., Kononets P. V., Fedyanin M. Yu. et al. Colorectal cancer metastases to the lungs: outcomes of surgical treatment and prognostic factors. Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology 2020;10(2):33–41. (In Russ.).

Введение

Рак толстой кишки входит в тройку наиболее распространенных онкологических заболеваний в России и мире [1], на долю рака прямой кишки в 2017 г. пришлось 4,9 % всех впервые выявленных злокачественных новообразований [2]. Чуть более четверти пациентов начинают лечение уже местно-распространенного рака, имея высокий риск развития отдаленных проявлений заболевания. У 20 % пациентов на начало лечения отмечаются отдаленные метастазы [3–5], большая часть которых локализуется в печени (до 70 %) и грудной клетке (до 47 %), при этом метастазы в легких чаще развиваются синхронно с метастазами в печени (до 73 % всех случаев) [6]. Показатели 5-летней выживаемости без лечения у пациентов данной группы весьма низки (не более 5 %) [7, 8]. Только хирургическое лечение с полным удалением всех проявлений заболевания дает значимый шанс на долгосрочную выживаемость: 5-летняя общая выживаемость (ОВ) пациентов после удаления метастазов в легких может достигать 56 %, 5-летняя безрецидивная выживаемость — 67,2 % [9–12]. В клиническую практику внедряются новые технологии, так, появилась возможность локального воздействия на метастатические очаги стереотаксической лучевой терапией, также начал шире применяться торакоскопический доступ для хирургического удаления солитарных метастазов. Вопрос о том, какую тактику лечения избрать для конкретного пациента в момент обращения — хирургическую на 1-м этапе или химиотерапию с последующим хирургическим вмешательством, либо химиотерапию с применением локальных методов лечения, пока не решен. Во многом сложность выбора оптимального метода лечения пациентов с метастазами колоректального рака (КРР) в легких заключается в том, что, как уже было сказано выше, чаще всего у них отмечается синхронное метастазирование в другие органы. По этой причине у данной группы пациентов зачастую ограничено применение хирургического метода лечения. В тех случаях, когда речь заходит об оперативном удалении метастазов в легких, встает вопрос об обязательной точной оценке целесообразности данного вмешательства: операция должна быть функционально переносимой, очаги — резектабельными в объеме R0, первичная опухоль и иные метастатические проявления — удалены или асимптомны. Сложность классификации пациентов для определения показаний к хирургическому удалению метастазов в легких и отсутствие достоверных данных о преимуществе того или иного метода лечения предполагают продолжение научных изысканий и проведение клинических исследований.

Цель настоящего исследования — изучение непосредственных и отдаленных результатов хирургического лечения метастазов КРР в легких, анализ факторов, которые могут влиять на эффективность хирургического лечения.

Материалы и методы

Данное исследование основано на ретроспективном анализе историй болезни 211 пациентов с метастазами КРР в легких, которые получали лечение в период с 1994 по 2014 г. в отделении торакальной хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Критерием включения было наличие резектабельных или условно резектабельных метастазов при оценке данных компьютерной томографии грудной клетки торакальным хирургом, критериями исключения — наличие первично-множественных злокачественных новообразований и возраст старше 85 лет.

Распространенность опухолевого процесса оценивали по данным компьютерной томографии грудной и брюшной полостей с внутривенным контрастированием. Предоперационное обследование обязательно включало колоноскопию, эзофагогастроудоденоскопию, определение уровня раково-эмбрионального антигена (РЭА). Оценка резектабельности метастатических очагов и целесообразности их удаления проводили на мультидисциплинарном консилиуме с участием торакального хирурга, абдоминального хирурга, химиотерапевта, лучевого терапевта.

Оценивали виды выполненных операций, частоту выполнения операций в объеме R0, частоту послеоперационных осложнений, 5-летнюю ОВ и 5-летнюю выживаемость без прогрессирования (ВБП). Послеоперационные осложнения оценивали по шкале Clavien—Dindo. Статистический анализ проводили с использованием программы SPSS (IBM SPSS Statistics v. 21). ОВ рассчитывали от даты выполнения первой операции по поводу метастазов в легких до даты последнего наблюдения пациента или смерти, ВБП — от даты выполнения первой операции по поводу метастазов в легких до даты прогрессирования заболевания или смерти пациента. Анализ выживаемости проводили методом Каплана—Мейера, достоверность различий показателей выживаемости между группами оценивали с использованием *log-rank*-теста.

Выполняли анализ факторов, влияющих на выживаемость, а также факторов, влияющих на параметры с 2 возможными вариантами для значения. Для первого использовали регрессию Сох, для последнего — логистическую регрессию. Отношения шансов и отношения рисков (ОР) определяли с использованием таблиц 2 × 2. Для сравнения медиан использовали тест Манна—Уитни, для сравнения качественных критериев — тест χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность или точный критерий Фишера для малых выборок. Использовали доверительный интервал (ДИ) 95 %.

Результаты

Общая характеристика пациентов. Медиана возраста постановки диагноза составила 61 (27–85) год. Среди пациентов было 95 (45 %) мужчин и 116 (55 %)

женщин. Общая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1. Общая характеристика больных колоректальным раком на момент постановки диагноза

Table 1. Characteristics of patients with colorectal cancer upon diagnosis

Показатель Parameter	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
Стадия заболевания: Disease stage:	
I	9 (4,3)
II	77 (36,5)
III	77 (36,5)
IV	48 (22,7)
Степень дифференцировки опухоли: Tumor differentiation grade:	
G ₁	29 (13,74)
G ₂	160 (75,82)
G ₃	22 (10,43)
Проявления заболевания: Tumor:	
только первичная опухоль primary tumor alone	163 (77,25)
первичная опухоль с метастазами в легких primary tumor with lung metastases	22 (10,43)
первичная опухоль с метастазами в печени primary tumor with liver metastases	21 (10,95)
первичная опухоль с метастазами в легких и других органах primary tumor with metastases to the lungs and other organs	5 (2,37)

У 22,75 % пациентов метастазы определялись уже на момент постановки диагноза, у остальных развились метастазы, после предшествующего лечения. У 10,43 % пациентов исходно с первичной опухолью определялись метастазы только в легких. Медиана времени до выявления метастазов в легких у остальных пациентов составила 28 (1–138) мес. У большинства пациентов отмечалось одностороннее поражение легких с одиночными очагами размерами до 3 см. Такие пациенты были наиболее вероятными кандидатами на долгосрочную выживаемость при условии успешного удаления метастатических очагов в легких. У 41,7 % пациентов очаги располагались субплеврально, у 19 % пациентов помимо субплевральных отмечались очаги и в паренхиме легких. На момент выявления у большинства пациентов имелось солитарное поражение легких. У подавляющего большинства пациентов очаги были размером более 1 см.

Уровень РЭА был оценен у 38 пациентов и составил от 1 до 110 нг/мл (медиана – 3,07 нг/мл). Повышение уровня РЭА отмечено лишь у 10 (26,3 %) пациентов из 38. Только у 4 пациентов РЭА был выше 3 норм, что отражает благоприятные прогностические характеристики исследуемой группы. Уровень СА-19–9 был

оценен у 23 пациентов и составил от 1 до 481 МЕ/мл (медиана – 13 МЕ/мл). Только у 2 пациентов уровень СА-19–9 был повышен.

Химиотерапию до резекции внутригрудных метастазов получали 112 (53,1 %) пациентов, среди них полный ответ на лечение отмечен в 2 (1,8 %) наблюдениях, частичный ответ – в 18 (16,1 %), стабилизация – в 51 (45,5 %). У 41 (36,6 %) из 112 получавших химиотерапию пациентов отмечалось прогрессирование КРР на фоне химиотерапии.

Хирургическое лечение метастазов КРР в легких. Показанием к операции у 90 % пациентов было то, что очаги в легких оставались единственным проявлением заболевания после комплексного лечения. При этом у 41 (19,4 %) пациента операция выполнялась на фоне прогрессирования опухолевого процесса. Наиболее часто выполняемым объемом хирургического вмешательства была атипичная резекция легкого – 76,8 % (162 из 211) пациентов; пневмон-, билоб- или лобэктомия проведена у 23,2 % (49 из 211) пациентов.

Характеристика выполненных операций представлена в табл. 2.

Таблица 2. Характеристика выполненных операций у больных колоректальным раком

Table 2. Characteristics of surgeries performed in patients with colorectal cancer

Показатель Parameter	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
Вид операции: Type of surgery:	
односторонняя unilateral	190 (90,0)
двусторонняя одномоментная bilateral simultaneous	8 (3,8)
двусторонняя последовательная bilateral consecutive	13 (6,2)
Хирургический доступ: Surgical approach:	
торакотомия thoracotomy	92 (43,6)
видеоторакоскопия video-assisted thoracoscopic surgery	118 (55,9)
двусторонняя видеоторакоскопия video-assisted bilateral thoracoscopic surgery	1 (0,5)

Операции преимущественно выполнялись из торакоскопического доступа. У 40 (18,9 %) пациентов была выполнена лимфодиссекция. У 203 (96,2 %) пациентов операции были выполнены в объеме R0, в объеме R1 оперированы 4 (1,9 %) пациента, у которых при гистологическом исследовании определялись опухолевые клетки по линии резекции, R2-резекция выполнена 3 (1,4 %) пациентам, из них 2 пациентам операции проводились с симптоматической целью на фоне распада опухоли, 1 пациенту выполнена циторедуктивная операция на фоне прогрессирования

заболевания. Одному (0,5 %) пациенту была проведена пробная операция.

У большинства пациентов метастазы локализовались только субплеврально. Был проанализирован выбор хирургического доступа в зависимости от локализации и распространения метастатических очагов (табл. 3).

Таблица 3. Выбор хирургического доступа в зависимости от локализации метастатических очагов в легких, n (%)

Table 3. Choice of surgical approach depending on the location of lung metastases, n (%)

Локализация метастазов Location of metastases	Торакотомия Thoracotomy	Видеоторакоскопия Video-assisted thoracoscopic surgery	Всего Total
Субплевральные Subpleural	20 (22,9)	67 (77,1)	87 (100)
В толще паренхимы In parenchyma	51 (60,7)	33 (39,3)	84 (100)
Субплевральные и в толще паренхимы Subpleural and in parenchyma	21 (52,5)	19 (47,5)	40 (100)
<i>Всего</i> <i>Total</i>	<i>92 (43,6)</i>	<i>119 (56,3)</i>	<i>211 (100)</i>

Видеоторакоскопический доступ наиболее часто выбирался для субплеврально расположенных метастатических очагов. Тем не менее даже при расположении опухолевых очагов в толще паренхимы в 39,2 % случаев удавалось завершить операцию торакоскопически, однако преимущественно выполнялись операции в объеме анатомических резекций лоб- и билобэктомий.

Особенности хирургического лечения и послеоперационные осложнения представлены в табл. 4.

Как следует из табл. 4, клинически значимые послеоперационные осложнения III–IV степени тяжести отмечены только у 4 (1,9 %) пациентов. Послеоперационная летальность составила 0,5 % (1 пациент); этот пациент перенес в общей сложности 3 операции на органах грудной клетки.

Также была проанализирована продолжительность использования наркотических анальгетиков и госпитализации в зависимости от хирургического доступа (табл. 5).

Как следует из табл. 5, торакотомия является более травматичным операционным доступом. Пациенты, которым была выполнена торакотомия, дольше нуждались в использовании наркотических анальгетиков ($p < 0,001$), и им требовалось более длительное пребывание в стационаре ($p < 0,001$).

Частота лечебного патоморфоза метастазов КРР в легких после химиотерапевтического лечения представлена в табл. 6.

Таблица 4. Послеоперационные осложнения у больных с метастазами колоректального рака в легких по классификации Clavien–Dindo

Table 4. Postoperative complications in patients with colorectal cancer metastases to the lungs (Clavien–Dindo classification)

Осложнение Complication	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
Не отмечалось None	196 (92,9)
II степени: Grade II: пневмония pneumonia нарушение ритма сердца arrhythmia	9 (4,3) 2 (0,9)
IIIА степени: Grade IIIA: эмпиема плевры pleural empyema продувание по дренажу air leak	1 (0,5) 2 (0,9)
IVА степени: острый тромбоз яремной вены Grade IVA: acute thrombosis of the jugular vein	1 (0,5)

Таблица 5. Послеоперационный период у больных с метастазами колоректального рака в легких в зависимости от хирургического доступа

Table 5. Postoperative period in patients with colorectal cancer metastases to the lungs depending on surgical approach

Показатель Parameter	Хирургический доступ Surgical approach	
	Торакотомия Thoracotomy	Видеоторакоскопия Video-assisted thoracoscopic surgery
Медиана длительности использования наркотических анальгетиков, сут (мин.–макс.) Median duration of narcotic analgesic use, days (min–max)	10 (2–29)	7 (1–16)
Медиана числа послеоперационных койко-дней (мин.–макс.) Median duration of postoperative hospital stay (min–max)	9 (3–20)	6 (1–19)

Как следует из табл. 6, клинически значимые показатели лечебного патоморфоза (патоморфоз III–IV степени) отмечены у 33 (15,7 %) пациентов. Относительно низкая частота достижения выраженного лечебного патоморфоза служит дополнительным обоснованием для использования активной хирургической тактики в отношении данной категории пациентов.

Таблица 6. Лечебный патоморфоз метастазов колоректального рака в легких

Table 6. Therapeutic pathomorphosis of colorectal cancer metastases to the lungs

Степень лечебного патоморфоза Grade of therapeutic pathomorphosis	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
Нет патоморфоза No pathomorphosis	61 (28,8)
Слабый (>50 % жизнеспособных клеток опухоли) Poor (> 50 % of viable tumor cells)	74 (35,1)
Умеренный (20–50 % жизнеспособных клеток опухоли) Moderate (20–50 % of viable tumor cells)	43 (20,4)
Выраженный (<20 % жизнеспособных клеток опухоли) Pronounced (<20 % of viable tumor cells)	28 (13,3)
Полный лечебный патоморфоз Complete therapeutic pathomorphosis	5 (2,4)

Отдаленные результаты лечения. Медиана наблюдения за пациентами составила 68,9 мес. Графически 5-летняя ОВ представлена на рис. 1, ВБП – на рис. 2. Пятилетняя ОВ достигла 52,7 %, 5-летняя ВБП составила 45,8 %.

На момент анализа погибли 98 (46,4 %) пациентов. Только 5 (2,4 %) пациентов были потеряны для наблюдения в срок до 1 года с момента операции на легких, что отражает высокую прослеженность в исследуемой группе.

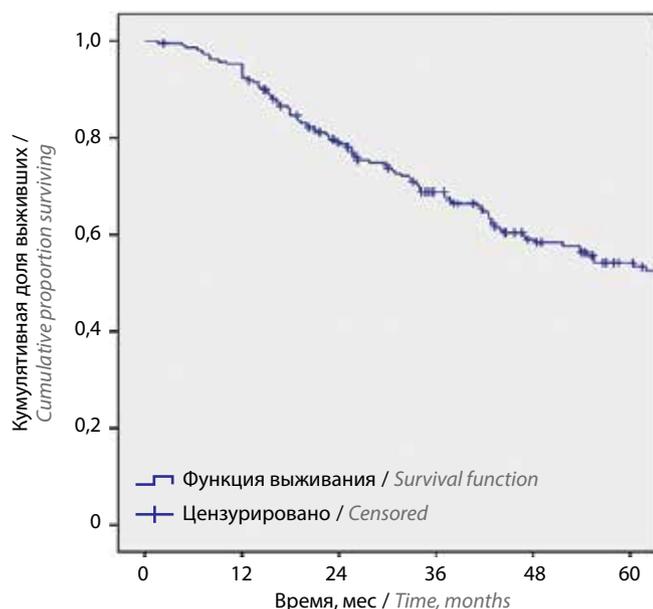


Рис. 1. Пятилетняя общая выживаемость больных колоректальным раком с метастазами в легких

Fig. 1. Five-year overall survival of patients with colorectal cancer and lung metastases

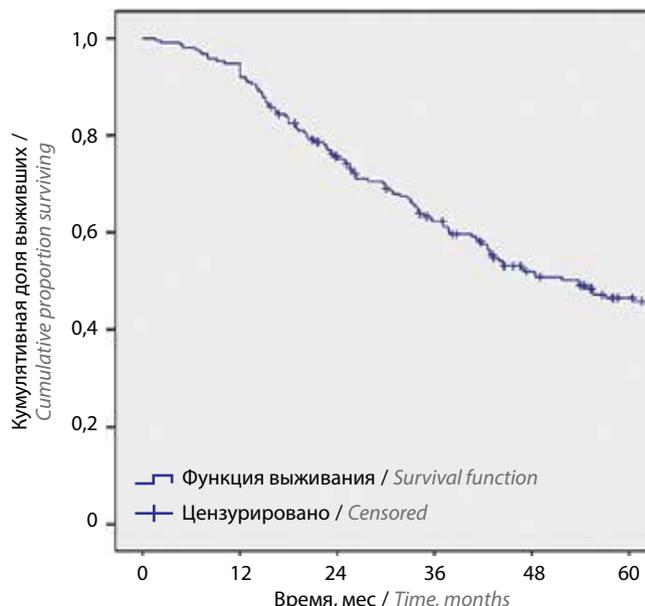


Рис. 2. Пятилетняя выживаемость без прогрессирования больных колоректальным раком с метастазами в легких

Fig. 2. Five-year progression-free survival of patients with colorectal cancer and lung metastases

Несмотря на предположение о возможном достоверном влиянии на показатели ОВ ($p = 0,632$) и ВБП ($p = 0,481$), нами не было выявлено статистически значимой разницы между группами пациентов с одно- и двусторонним поражением легких. При анализе выживаемости в зависимости от наличия поражения внутригрудных лимфатических узлов выявлено, что удаление внутригрудных лимфатических узлов не привело к достоверному изменению показателей ОВ ($p = 0,251$) и ВБП ($p = 0,123$).

Выживаемость в зависимости от максимального размера опухолевых очагов (более 3 см или менее 3 см) различалась незначительно. Данный фактор не имел прогностического значения в нашей исследуемой группе (для ОВ $p = 0,871$; для ВБП $p = 0,972$). Потенциальное влияние на выживаемость может оказывать количество метастатических очагов. Мы разделили пациентов на тех, у кого имелся солитарный метастаз, и тех, кто имел множественные метастазы в легких. Анализ выживаемости представлен в табл. 7.

Статистически значимых различий в выживаемости в зависимости от количества метастатических очагов не выявлено.

В табл. 8 представлен анализ отдаленных результатов лечения в зависимости от радикальности операции.

У подавляющего большинства пациентов в исследуемой группе операции были выполнены в объеме R0, из-за чего различия в выживаемости не достигли достоверных значений. ОВ пациентов с метастазами КРР в легких в зависимости от выполнения операции в объеме R0 представлена на рис. 3.

В табл. 9 представлены результаты анализа влияния сроков развития метастатического поражения легких у больных с метастазами КРР в легких на прогноз заболевания. Группа пациентов была разделена на тех, у кого метастазы были выявлены в срок до или после 24 мес после удаления первичной опухоли.

Таблица 7. Выживаемость больных с метастазами колоректального рака в легких в зависимости от количества метастатических очагов в грудной полости

Table 7. Survival of patients with colorectal cancer metastases to the lungs depending on the number of metastatic foci in the chest

Количество метастатических очагов Number of metastatic foci	5-летняя выживаемость, % 5-year survival rate, %	<i>p</i>	Отношение рисков Hazard ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval
Один One	50,7	0,408	0,821	0,531–1,313
Несколько Several	57,4			

Таблица 8. Выживаемость в зависимости от радикальности резекции

Table 8. Patient survival depending on the type of resection

Радикальность резекции Type of resection	5-летняя выживаемость, % 5-year survival rate, %	<i>p</i>	Отношение рисков Hazard ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval
R0	54	0,157	1,8	0,787–4,119
R1/2	40			

Таблица 9. Пятилетняя общая выживаемость в зависимости от сроков развития метастазов в легких

Table 9. Five-year overall survival depending on the time to lung metastasis development

Срок прогрессирования Time to progression	5-летняя выживаемость, % 5-year survival rate, %	<i>p</i>	Отношение рисков Hazard ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval
Ранее 24 мес Before 24 months	37,9	<0,0001	0,347	0,227–0,53
Позже 24 мес Later 24 months	68,5			

Выживаемость достоверно выше в группе пациентов, у которых метастазы развились спустя 2 года и позже после первичного радикального лечения.

В нашей исследуемой группе 112 (53,1 %) пациентов до резекции метастазов получали системную химиотерапию. Мы проанализировали влияние предшествующей химиотерапии и ее эффективности на

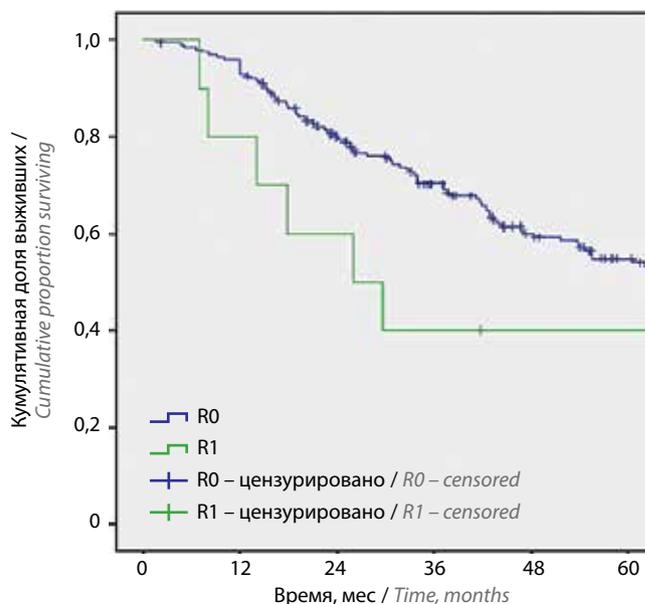


Рис. 3. Общая выживаемость больных с метастазами колоректального рака в легких в зависимости от радикальности операции по поводу метастазов в легких

Fig. 3. Overall survival of patients with colorectal cancer metastases to the lungs depending on the type of resection for lung metastases

отдаленные результаты лечения по поводу резекции внутригрудных метастазов. Выявлена тенденция к более высоким показателям ОВ и ВБП у пациентов, которые получали химиотерапию, но статистически значимых различий не получено. Тем не менее среди пациентов, получавших химиотерапию, ВБП была достоверно выше у тех, у кого получен ответ на лечение как минимум в виде стабилизации заболевания. ОВ получавших химиотерапию пациентов в зависимости от эффекта последней представлена на рис. 4.

Как видно из рис. 4, при наличии эффекта от химиотерапии ОВ была достоверно выше. ВБП у пациентов с эффектом от химиотерапии также была достоверно и значимо выше.

Обсуждение

В нашем исследовании единственным значимым прогностическим фактором в общей группе пациентов была длительность безрецидивного периода после первичного лечения. В подгруппе пациентов, получавших химиотерапию, на ОВ и ВБП также влияла эффективность лекарственного лечения. Наличие только 1 общего прогностического фактора позволило исключить проведение многофакторного анализа параметров выживаемости.

Полученные результаты коррелируют с мировой практикой, так, по данным Т. Okumura и соавт., выполнившим ретроспективный анализ результатов лечения 785 пациентов из 46 лечебных учреждений Японии, 5-летняя ОВ при выполнении резекции метастазов КРР в легких достигает 37,1 % с медианой наблюдения 65 мес. При многофакторном анализе независимыми

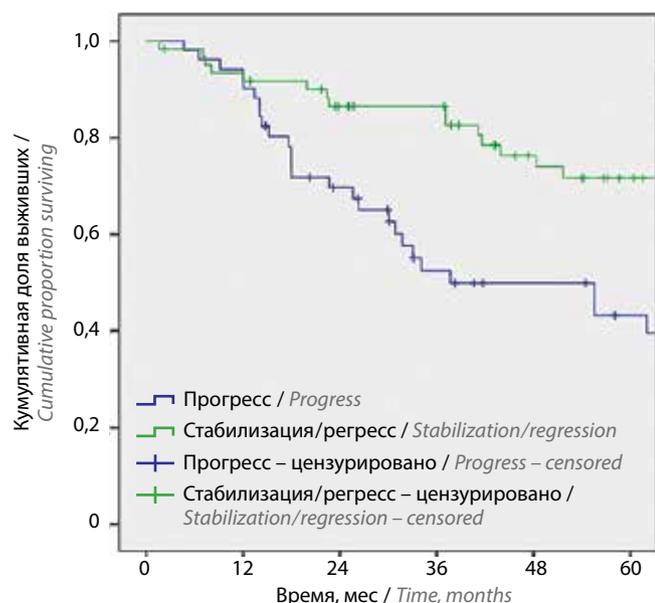


Рис. 4. Общая выживаемость больных с метастазами колоректального рака в легких в зависимости от эффекта проведенной до резекции метастазов химиотерапии

Fig. 4. Overall survival of patients with colorectal cancer metastases to the lungs depending on the efficacy of preoperative chemotherapy

прогностическими факторами, влиявшими на ОВ, явились возраст пациентов старше 70 лет, период без прогрессирования менее 2 лет, удаление метастазов других локализаций до хирургического вмешательства на грудной клетке, повышение уровня РЭА и количество метастатических очагов в легких более 3. На основании полученных данных авторы предложили шкалу оценки рисков, распределив пациентов на 3 группы: высокого, умеренного и низкого риска. При этом 5-летняя ОВ пациентов в группах была следующей: при низком риске – 89,4 %, при умеренном риске – 72,5 %, при высоком риске – 48,9 % [13]. Аналогичную работу опубликовали М. Al-Ameri и соавт. на основании информации о 756 пациентах, перенесших хирургическое удаление метастазов КРР в легких: 5-летняя ОВ составила 56 %, к сроку 2,9 года наблюдения погибли 35 % (268 из 756) пациентов. Для проведения многофакторного анализа авторы использовали шкалу рисков, предложенную Т. Okumura и соавт. [13], разделив пациентов на группы высокого, умеренного и низкого риска на основании возраста, длительности времени до прогрессирования, наличия экстраторакальных опухолевых очагов, повышенного уровня РЭА до операции на легких и количества метастазов. По данным анализа были установлены достоверные прогностические значения: у пациентов с высоким риском ОР равнялось 4,35 (95 % ДИ 2,49–7,62; $p < 0,001$), у пациентов с умеренным риском – 1,94 (95 % ДИ 1,38–2,72; $p < 0,001$) относительно пациентов с низким риском [13]. Количество метастатических очагов как фактор прогноза также оценивался в работе J. H. Cho и соавт., но при анализе информации о 626 пациентах, прохо-

дивших лечение в период с 1985 по 2012 г., достоверных прогностических факторов, влиявших на ОВ, получено не было [10]. Однако в 2015 г. эти же авторы опубликовали статью, в которой уже на основании анализа результатов лечения 616 пациентов в период с 1994 по 2013 г. было отмечено достоверное влияние количества метастатических очагов на ОВ. Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от количества метастазов в легких: пациенты с одиночным очагом (группа I), пациенты с 2–3 метастазами (группа II) и пациенты с 4 и более метастазами (группа III). Пятилетняя ОВ составила 70; 56,2 и 33,7 % соответственно (группа I против группы II, $p < 0,001$; группа II против группы III, $p = 0,012$). Независимыми прогностическими факторами также были названы: 1) возраст старше 70 лет (ОР 1,95; 95 % ДИ 1,22–3,02; $p = 0,007$); 2) метастазы во внутригрудных лимфатических узлах и проведение лимфодиссекции (диссекция пораженных лимфатических узлов против отказа от лимфодиссекции: ОР 2,41; 95 % ДИ 1,23–4,31; $p = 0,012$; пораженные лимфатические узлы против непораженных: ОР 2,19; 95 % ДИ 1,08–4,12; $p = 0,03$, непораженные лимфатические узлы против лимфодиссекции: ОР 0,63; 95 % ДИ 0,74–1,61; $p = 0,627$); 3) проведение адьювантной химиотерапии (ОР 1,77; 95 % ДИ 1,25–2,47; $p < 0,002$) [14].

К подобным результатам и выводам в своей работе пришел и коллектив авторов во главе с G. Meimarakis. Медиана выживаемости 171 пациента, которым выполнялось хирургическое удаление метастазов КРР в легких, составила 35,2 мес, 5-летняя ОВ пациентов, которым были выполнены R0-резекции, достигла 32,9 %. При многофакторном анализе были выделены следующие факторы, влиявшие на показатели ОВ: радикальность операции (R1/2 против R0: ОР 4,0; 95 % ДИ 1,4–11,8; $p = 0,012$), поражение внутригрудных лимфатических узлов (ОР 3,6; 95 % ДИ 1,6–8,3; $p = 0,002$), стадия опухоли по классификации UICC (III–IV стадия против I–II: ОР 2,7; 95 % ДИ 1,2–6,0; $p = 0,016$), вовлечение плевры (ОР 2,6; 95 % ДИ 1,2–5,7; $p = 0,017$) и количество метастатических очагов более 2 (ОР 1,69; 95 % ДИ 1,1–3,1; $p = 0,023$). Однако необходимо отметить, что последний фактор был прогностически достоверен только при локализации первичной опухоли в прямой кишке [15].

Аналогичные результаты продемонстрировали M. G. Zampino и соавт. в работе, основанной на анализе 199 случаев хирургического лечения пациентов по поводу метастазов КРР в легких. Период наблюдения после выполнения метастазэктомий составил 4 года, 5-летняя ОВ пациентов достигла 43 %. При проведении многофакторного анализа на показатель ОВ достоверно влияли радикальность операции (R0 против R1: ОР 4,81; 95 % ДИ 2,77–8,36; $p < 0,0001$), количество метастатических очагов (солитарные очаги против множественных: ОР 1,49;

95 % ДИ 1,02–2,20; $p = 0,04$), поражение внутригрудных лимфатических узлов (ОР 2,54; 95 % ДИ 1,42–4,53; $p = 0,002$) и уровень РЭА выше 5 нг/мл (ОР 2,44; 95 % ДИ 1,61–3,71; $p = 0,0001$) [16].

Не менее интересной является работа S. Renaud и соавт., в которой анализировались результаты хирургического удаления метастазов КРР в легких у 320 пациентов, получавших лечение в период с 1992 по 2011 г. Медиана периода наблюдения за пациентами составила 33 мес. Авторы не приводят в публикации показателей ОВ для всей группы пациентов, однако выделяют достоверные прогностические факторы, влиявшие на нее. Так, по данным многофакторного анализа, ОВ зависела от поражения внутригрудных лимфатических узлов (при отсутствии такого поражения ОР 0,573; 95 % ДИ 0,329–1,000; $p = 0,05$) и отсутствия метастазов в печени (ОР 0,387; 95 % ДИ 0,218–0,686; $p = 0,001$) [17].

Единственным независимым прогностическим фактором ОВ в нашей работе явилось прогрессирование в срок до или после 24 мес после удаления первичной опухоли. Аналогичные результаты были получены в работе Т. Okumura и соавт. Из факторов, влиявших на длительность ВБП, авторы выявили период до прогрессирования (менее 2 лет против более 2 лет: ОР 1,68; 95 % ДИ 1,38–2,04; $p < 0,001$), наличие опухолевых очагов вне грудной клетки (ОР 1,25; 95 % ДИ 1,02–1,54; $p = 0,04$), повышенный уровень РЭА перед операцией на грудной клетке (ОР 1,61; 95 % ДИ 1,34–1,95; $p < 0,001$) и количество определенных при клиническом обследовании метастазов более 3 (ОР 1,59; 95 % ДИ 1,21–2,10; $p < 0,01$) [13].

В нашем исследовании не у всех пациентов удалось получить данные о дооперационном уровне РЭА в рамках ретроспективного анализа. Среди пациентов, у которых он был оценен, только у 9 отмечалось его исходное повышение, что не позволило включить данный критерий в анализ прогностических параметров выживаемости.

М. Al-Ameri и соавт. не сообщают о показателях ВБП [9]. В работах G. Meimarakis и соавт., M.G. Zampino и соавт., S. Renaud и соавт. ВБП и влияние на нее различных факторов, к сожалению, также не оценивались. В исследовании J.H. Cho и соавт., опубликованном в 2014 г., 5-летняя ВБП достигла 67,2 % у больных раком ободочной кишки и 60,1 % у больных раком прямой кишки ($p = 0,004$). При проведении многофакторного анализа были выделены следующие независимые прогностические факторы: локализация первичной опухоли в прямой кишке (ОР 1,39; 95 % ДИ 1,07–1,83; $p = 0,015$) и множественные (более 3) метастазы в легких (ОР 1,41; 95 % ДИ 1,04–1,89; $p = 0,027$) [10]. В работе J.H. Cho и соавт., опубликованной в 2015 г., 5-летняя ВБП достигла 34,8 %, на нее достоверно оказывали влияние такие факторы, как период до прогрессирования менее 36 мес (ОР 1,51; 95 % ДИ 1,14–2,04; $p = 0,004$), количество метастатических очагов в легких (более 4 очагов против солитарных: ОР 2,17; 95 % ДИ 1,29–3,52; $p = 0,004$; 2–3 очага против солитарных: ОР 1,51; 95 % ДИ 1,10–2,05; $p < 0,012$) [14].

Проведя сопоставление результатов нашей работы с данными наиболее поздних публикаций, можно сделать заключение о том, что наиболее часто отмечаемым негативным фактором прогноза является раннее прогрессирование после удаления первичной опухоли, что также подтверждают данные метаанализов [18, 19].

Выводы

Таким образом, на основании результатов проведенного анализа можно говорить о том, что хирургическое удаление метастазов КРР в легких позволяет достигать 5-летней ОВ более чем у 50 % пациентов. Раннее прогрессирование после первичного лечения – наиболее значимый негативный фактор прогноза у больных с метастазами КРР в легких. У пациентов данной группы, вероятно, приоритетно решение вопроса о начале системного лечения до хирургического удаления метастатических очагов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- McGuire S. World Cancer Report 2014. Geneva: World Health Organization, 2015.
- Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. Доступно по: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2017.pdf. [Malignant tumors in Russia in 2017 (incidence and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Available at: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2017.pdf. (In Russ.)].
- Van der Geest L.G., Lam-Boer J., Koopman M. et al. Nationwide trends in incidence, treatment and survival of colorectal cancer patients with synchronous metastases. Clin Exp Metastasis 2015;32(5):457–65.
- Ахмедов Б.Б., Давыдов М.М., Федянин М.Ю. и др. Факторы прогноза в хирургическом лечении метастазов колоректального рака в легких. Сибирский онкологический журнал 2018;17(2): 60–70. [Akhmedov B.B., Davydov M.M., Fedyanin M.Yu. et al. Prognostic factors in the surgical treatment of colorectal cancer metastases in the lungs. Sibirskiy onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology 2018;17(2):60–70. (In Russ.)]. DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-2-60-70.
- Ахмедов Б.Б., Аллахвердиев А.К., Давыдов М.М., Полоцкий Б.Е. Опыт хирургического лечения легочных метастазов колоректального рака. Российский биотерапевтический журнал 2016;15(1):7–8. [Akhmedov B.B., Allakhverdiev A.K., Davydov M.M., Polotskiy B.E. Experience in the surgical treatment of lung metastases colorectal cancer. Russkiy bioterapevticheskij

- zhurnal = Russian Biotherapeutic Journal 2016;15(1):7–8. (In Russ.)].
- Riihimäki M., Hemminki A., Sundquist J., Hemminki K. Patterns of metastasis in colon and rectal cancer. *Sci Rep* 2016;6:29765. DOI: 10.1038/srep29765.
 - Stangl R., Altendorf-Hofmann A., Charnley R.M., Scheele J. Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. *Lancet* 1994;343(8910):1405–10. DOI: 10.1016/s0140-6736(94)92529-1.
 - Poon M.A., O'Connell M.J., Moertel C.G. et al. Biochemical modulation of fluorouracil: evidence of significant improvement of survival and quality of life in patients with advanced colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1989;7(10):1407–18. DOI: 10.1200/JCO.1989.7.10.1407.
 - Al-Ameri M., Persson M., Bergman P. et al. Surgery for pulmonary metastases from colorectal cancer: survival and prognostic factors. *J Thorac Dis* 2017;9(11):4358–65. DOI: 10.21037/jtd.2017.10.51.
 - Cho J.H., Hamaji M., Allen M.S. et al. The prognosis of pulmonary metastasectomy depends on the location of the primary colorectal cancer. *Ann Thorac Surg* 2014;98(4):1231–7. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2014.05.023.
 - Расулов А.О., Давыдов М.М., Алиев В.А. и др. Колоректальный рака с синхронными метастазами в легких: клинические характеристики, лечение, прогноз. *Онкологическая колопроктология* 2016;6(1):8–13. [Rasulov A.O., Davydov M.M., Aliev V.A. et al. Colorectal cancer with synchronous lung metastases: clinical characteristics, treatment, and prognosis. *Onkologicheskaya koloproktologiya = Colorectal Oncology* 2016;6(1):8–13. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2220-3478-2016-6-1-8-13.
 - Ахмедов Б.Б., Давыдов М.М., Аллахвердиев А.К., Полоцкий Б.Е. Определение показаний и объем хирургического лечения больных с метастазами колоректального рака в легкие. *Онкологическая колопроктология* 2016;6(3):34–42. [Akhmedov B.B., Davydov M.M., Allakhverdiev A.K., Polotskiy B.E. Identifying indications for and volume of surgery in patients with colorectal cancer metastases to the lungs. *Onkologicheskaya koloproktologiya = Colorectal Oncology* 2016;6(3):34–42. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2220-3478-2016-6-3-34-42.
 - Okumura T., Boku N., Hishida T. et al. Surgical outcome and prognostic stratification for pulmonary metastasis from colorectal cancer. *Ann Thorac Surg* 2017;104(3):979–87. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2017.03.021.
 - Cho J.H., Kim S., Namgung M. et al. The prognostic importance of the number of metastases in pulmonary metastasectomy of colorectal cancer. *World J Surg Oncol* 2015;13:222. DOI: 10.1186/s12957-015-0621-7.
 - Meimarakis G., Spelsberg F., Angele M. et al. Resection of pulmonary metastases from colon and rectal cancer: factors to predict survival differ regarding to the origin of the primary tumor. *Ann Surg Oncol* 2014;21(8):2563–72. DOI: 10.1245/s10434-014-3646-1.
 - Zampino M.G., Maisonneuve P., Ravenda P.S. et al. Lung metastases from colorectal cancer: analysis of prognostic factors in a single institution study. *Ann Thorac Surg* 2014;98(4):1238–45. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2014.05.048.
 - Zellweger M., Abdelnour-Berchtold E., Krueger T. et al. Surgical treatment of pulmonary metastasis in colorectal cancer patients: Current practice and results. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018;127:105–16. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2018.05.001.
 - Gonzalez M., Gervaz P. Risk factors for survival after lung metastasectomy in colorectal cancer patients: systematic review and meta-analysis. *Future Oncol* 2015;11(2 Suppl):31–3.
 - Renaud S., Romain B., Falcoz P.E. et al. *KRAS* and *BRAF* mutations are prognostic biomarkers in patients undergoing lung metastasectomy of colorectal cancer. *Br J Cancer* 2015;112(4):720–8. DOI: 10.1038/bjc.2014.499.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

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

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.

Статья поступила: 01.06.2020. Принята к публикации: 13.07.2020.

Article submitted: 01.06.2020. Accepted for publication: 13.07.2020.

Неoadъювантная химиотерапия в лечении рака прямой кишки без поражения мезоректальной фасции с негативными факторами прогноза

С.О. Кочкина, С.С. Гордеев, З.З. Мамедли

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

Контакты: Софья Олеговна Кочкина sofia.kochkina@yandex.ru

В статье обсуждается возможность проведения неoadъювантной химиотерапии у больных раком прямой кишки с негативными факторами прогноза без поражения мезоректальной фасции и без использования лучевой терапии. Анализируются возможные риски и преимущества такого подхода, приводятся данные доступных клинических исследований.

Ключевые слова: рак прямой кишки, неoadъювантная химиотерапия

Для цитирования: Кочкина С.О., Гордеев С.С., Мамедли З.З. Неoadъювантная химиотерапия в лечении рака прямой кишки без поражения мезоректальной фасции с негативными факторами прогноза. Тазовая хирургия и онкология 2020;10(2):42–6.

DOI: 10.17650/2686-9594-2020-10-2-42-46



Neoadjuvant chemotherapy in the treatment of rectal cancer without mesorectal fascia involvement but with negative prognostic factors

S.O. Kochkina, S.S. Gordeev, Z.Z. Mamedli

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

This article discusses the possibility of neoadjuvant chemotherapy without radiotherapy in patients suffering from rectal cancer without mesorectal fascia involvement but with negative prognostic factors. It analyzes possible risks and benefits of such an approach and provides the data of clinical trials available so far.

Key word: rectal cancer, neoadjuvant chemotherapy

For citation: Kochkina S.O., Gordeev S.S., Mamedli Z.Z. Neoadjuvant chemotherapy in the treatment of rectal cancer without mesorectal fascia involvement but with negative prognostic factors. Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology 2020;10(2): 42–6. (In Russ.).

Введение

Рак прямой кишки с локализацией в средне- и верхнеампулярном отделах, без поражения мезоректальной фасции, но с наличием одного или нескольких факторов риска принято относить к группе промежуточного риска [1]. Рутинное назначение лучевой терапии у таких пациентов становится все более дискуссионным, так как одно из основных показаний — поражение регионарных лимфатических узлов по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) — зачастую не подтверждается морфологически, а ряд исследователей говорят о возможности достижения высокого локорегионарного контроля после одного хирургического лечения с высоким качеством мезоректумэктомии [1, 2]. Это привело к признанию допустимости хирургического лечения у пациентов

без поражения мезоректальной фасции в большинстве международных клинических рекомендаций, несмотря на отсутствие данных высокой степени доказательности о безопасности такого подхода [1, 3, 4]. Тем не менее в случае отказа от предоперационного лечения некоторая доля пациентов либо из-за недостатков предоперационного стадирования по данным МРТ, либо из-за незапланированных интраоперационных сложностей, мешающих выполнению качественной мезоректумэктомии, может пострадать от «недолечивания». Ни в одной клинике не бывает полного совпадения данных МРТ с данными морфологического исследования, и ни у одного хирурга не бывает 100 % частоты достижения высокого качества мезоректумэктомии. При этом не накоплено достаточно доказательных данных, позволяющих судить о том, каких результатов

можно будет ожидать от чисто хирургического лечения рака прямой кишки группы промежуточного риска вне рамок клинических исследований.

Что же заставляет исследователей рассматривать отказ от предоперационной химиолучевой терапии? Потенциальные долгосрочные последствия лучевой терапии включают как значительное снижение функциональных результатов лечения, так и повышенный риск смерти от метакронных злокачественных новообразований [5–8]. В то время как одни исследователи продолжают работы по изучению результатов хирургического лечения в данной подгруппе, другие обратили внимание на принципиально новый подход: замена лучевой терапии неoadъювантной химиотерапией (НАХТ) потенциально способна как снизить риск прогрессирования заболевания, так и компенсировать возможный недостаток в локорегионарном контроле. Обсуждению перспективы использования НАХТ без лучевой терапии в лечении больных раком прямой кишки группы промежуточного риска и посвящен данный обзор литературы.

Роль лучевой терапии, или «Что мы теряем?»

Несмотря на значительное улучшение локорегионарного контроля при применении лучевой терапии по данным ранних исследований, такая стратегия не привела к значимому повышению общей выживаемости пациентов [9, 10]. В исследовании MRC CR07 показатели 5-летней общей выживаемости между группой пациентов, получивших предоперационный курс лучевой терапии суммарной очаговой дозой 25 Гр, и группой пациентов, получивших хирургическое лечение с селективной послеоперационной лучевой терапией, не различались и составили 70 %; частота местных рецидивов в группе больных с предоперационной лучевой терапией составила 5 %, в группе сравнения – 11 % [11]. В исследовании W. van Gijn и соавт. 10-летняя частота развития местных рецидивов составила 5 % в группе пациентов с предоперационной лучевой терапией и 11 % в группе с хирургическим вмешательством на 1-м этапе ($p < 0,0001$). Общая выживаемость не различалась между 2 группами. Для пациентов с III стадией заболевания по классификации TNM и отрицательным циркулярным краем резекции 10-летняя общая выживаемость составила 50 % в группе с предоперационной лучевой терапией против 40 % в группе с только хирургическим вмешательством ($p = 0,032$) [8].

В обзоре COCHRANE, включающем 4 исследования с участием 4663 пациентов, продемонстрировано отсутствие влияния предоперационной лучевой терапии на снижение показателей смертности от рака прямой кишки (2 исследования, 2145 участников; отношение рисков 0,89; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,77–1,03; доказательства низкого качества). Однако предоперационная лучевая терапия снижала показатель общей смертности через 4–12 лет наблюдения

(4 исследования, 4663 участника; отношение рисков 0,90; 95 % ДИ 0,83–0,98; доказательства умеренного качества) [12].

Побочные эффекты лучевой терапии

Химиолучевая терапия может приводить к развитию ряда хронических лучевых реакций. У пациентов после низких резекций прямой кишки, получивших такое лечение, выше частота интра- и послеоперационных осложнений, повторных операций, стойких нарушений работы мочеполовой системы: дисфункции сфинктера – 16–32 %, недержания мочи – 9–30 %, нарушения сексуальной функции – до 66 %. Также у больных, получавших химиолучевую терапию, выше риск образования метакронных опухолей – до 13,7 % [5, 6]. При медиане наблюдения пациентов >10 лет лучевая терапия повышает риск смерти от метакронных злокачественных новообразований более чем на 5 % [7, 8].

Ряд клинических исследований демонстрирует и ухудшение непосредственных результатов лечения после использования химиолучевой терапии. Так, Y. Deng и соавт. в своем исследовании отметили увеличение после лучевой терапии частоты послеоперационных осложнений, таких как несостоятельность анастомоза (3,3 %) и раневая инфекция [13].

Возможности предоперационного стадирования по данным МРТ

В условиях качественного дооперационного стадирования по данным МРТ и выполненного радикального оперативного вмешательства в специализированных центрах с большим опытом соотношение рисков проведения предоперационной лучевой терапии с ее эффективностью при лечении рака прямой кишки становится спорным. МРТ может помочь достоверно спрогнозировать возможность удаления рака прямой кишки в объеме R0, так, в многоцентровом исследовании MERCURY у 92 % пациентов была выполнена резекция в объеме R0, а частота локальных рецидивов составила 3,3 %. Пятилетняя общая выживаемость составила 68 %, безрецидивная выживаемость – 85 % [14]. В ретроспективном анализе 16-летнего опыта клиники Mayo у 655 пациентов, страдающих раком прямой кишки I–III стадии, которым была выполнена операция без неoadъювантного лечения в объеме передней резекции ($n = 490$) и брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки ($n = 246$), медиана наблюдения составила 62 мес, 5-летняя частота локальных рецидивов – 4,3 %, 5-летняя общая выживаемость – 90 % [15]. В другом ретроспективном исследовании J. Kim и соавт. сравнили результаты лечения пациентов с опухолями прямой кишки mT2–T3N0, из которых 51 пациент был оперирован без неoadъювантного лечения и 28 пациентов получили неoadъювантную химиолучевую терапию с последующей радикальной

операцией. При сравнительном анализе показателей 5-летней общей и безрецидивной выживаемости в обеих группах существенных различий не выявлено. Показатель 5-летней безрецидивной выживаемости составил 95,6 % в группе с первичным хирургическим лечением и 96,3 % в группе химиолучевой терапии с последующим хирургическим лечением, без достоверных различий ($p = 0,862$). Неблагоприятным фактором, влияющим на 5-летнюю общую выживаемость, был старческий возраст пациентов, а не вид проведенного лечения (хирургический или комбинированный) [16].

Тем не менее ни одно из приведенных исследований не имеет высокой степени доказательности, так как представленные работы являются либо ретроспективными, либо анализами в отобранных когортах. Интерес представляет анализ достоверности результатов стадирования по данным МРТ.

В метаанализе M.J. Lahaye и соавт. продемонстрирована точность МРТ при диагностике вовлечения циркулярного края резекции. Для определения поражения лимфатических узлов по данным МРТ и компьютерной томографии отношение шансов составляет 6,53 и 5,86 соответственно [17]. В исследовании E. Al-Sukhni и соавт. специфичность МРТ была значительно выше для положительного статуса циркулярного края резекции (94 %; 95 % ДИ 88–97), чем для T-статуса (75 %; 95 % ДИ 68–80) и лимфатических узлов (71 %; 95 % ДИ 59–81). Диагностическое отношение шансов было достоверно выше для статуса циркулярного края резекции (56,1; 95 % ДИ 15,3–205,8), чем для определения лимфатических узлов (8,3; 95 % ДИ 4,6–14,7), но существенно не отличалось от показателя для статуса T (20,4; 95 % ДИ 11,1–37,3) [18].

Однако в ряде исследований получены достаточно разнородные результаты, так, в метаанализе G. Zhang и соавт. продемонстрирована высокая чувствительность 0,97 (95 % ДИ 0,96–0,98) и специфичность 0,97 (95 % ДИ 0,96–0,98) предоперационной МРТ для определения статуса T [19].

При этом до сих пор в современных менее крупных работах вероятность установления поражения лимфатических узлов достаточно невысока. Точность МРТ для диагностики предоперационной стадии N с участием мультидисциплинарной команды (МДК) была значительно выше, чем без участия МДК (56,2 % против 42,1 %, $p = 0,021$). А для пациентов без метастазов в лимфатические узлы точность МРТ была выше после обсуждения с МДК (61,2 % против 37,8 %, $p = 0,009$). МДК улучшила точность определения статуса N с помощью МРТ (70 % против 33,3 %, $p = 0,003$). Точность МРТ в отношении определения стадии T не улучшилась после участия МДК в обеих группах [19]. В работе C. Keane и M. Young точность МРТ при установлении стадии T у 24 пациентов составила 44 %, а при установлении стадии N у 38 пациентов – 70 % [20].

Общая точность, чувствительность, специфичность, положительная прогностическая ценность и отрицательная прогностическая ценность МРТ при определении критерия T в работе A.M. Algebally и соавт. составили 92,8; 88,8; 96,5; 96 и 90,3 % соответственно, для оценки циркулярной границы резекции на основе данных МРТ – 94,6; 84,6; 97,6; 91,4 и 94,6 % соответственно, для определения статуса N – 82,1; 75; 67,3; 60 и 86,1 % соответственно [21].

Таким образом, многие исследователи подтверждают высокую точность МРТ при определении вовлечения циркулярной границы резекции, однако ее диагностическая эффективность при определении поражения регионарных лимфатических узлов значительно варьирует в разных работах и зачастую составляет <50 %. Этот параметр является одним из основных при определении рака прямой кишки группы промежуточного прогноза. Выбор тактики лечения только на основании данных МРТ может привести к необоснованным отказам от предоперационного лечения. Необходим поиск путей улучшения достоверности предоперационного стадирования, один из них – более широкое обсуждение в рамках МДК.

Неоадьювантная химиотерапия колоректального рака

Неоадьювантная химиотерапия позволяет рано начать системное лечение с полноценными дозами препаратов и выделить прогностические группы в зависимости от ответа на терапию, а также достаточно рано распознать пациентов, не отвечающих на лечение. Частота соблюдения неоадьювантной полихимиотерапии (ПХТ) выше, чем адьювантной химиотерапии [22].

Одним из основных вопросов является частота ответа на НАХТ и наличие дополнительных рисков для пациентов, резистентных к такому лечению. В многоцентровом исследовании II фазы GEMCAD 0801 Trial, где проводилась неоадьювантная ПХТ по схеме CapOx, объективный ответ опухоли отмечен в 78,6 % случаев [23]. В исследовании D. Schrag и соавт. частота объективных ответов составила 93,7 % [24], в исследовании K. Uehara и соавт. – 62,5 %, а у пациентов, перенесших операцию, прогрессирования заболевания не выявлено (30 случаев из 32) [25].

В клиническом исследовании II фазы J. Nishimura и соавт. была продемонстрирована эффективность неоадьювантной ПХТ по схеме CapOx [26]. Частота полного морфологического ответа составила 7,3 % (3 случая из 41), 2-летняя безрецидивная выживаемость и общая выживаемость – 71,6 и 92,7 % соответственно. В исследовании A. Sercek и соавт., где проводилась неоадьювантная ПХТ по схеме FOLFOX6/FOLFOX6 + бевацизумаб [27], полный морфологический ответ был получен у 35 % пациентов ($n = 7$). D. Schrag и соавт. [24] наряду с командой C. Fernandez-Martos и соавт. [23] в своих работах продемонстрировали схожие

результаты: показатели полного морфологического ответа составили 25 % (8 случаев из 32) и 19,6 % (95 % ДИ 9,4–33,9) (9 случаев из 46) соответственно. В оба исследования были включены пациенты промежуточной группы риска. D. Schrag и соавт. [24] использовали 6 курсов НАХТ по схеме FOLFOX (при этом 4 курса с добавлением бевацизумаба) и также сообщили о регрессе опухоли на 80–90 % в 13 случаях, 60–70 % в 2 случаях и <50 % в 5 случаях.

Однако в ряде исследований продемонстрирована невысокая частота полного морфологического ответа. Y. Ishii и соавт. использовали НАХТ по схеме FOLFIRI [28], J. Hasegawa и соавт. [29] – НАХТ по схеме CapOx, и в своих работах показали более низкие показатели полного морфологического ответа: 3,8 % (1 случай из 26) и 3,9 % (5 случая из 129) соответственно. Однако, несмотря на более низкий уровень полного морфологического ответа, в работе J. Hasegawa и соавт. [29] показан значительный регресс опухоли (степень II или выше) у 61 % пациентов. Различный ответ на химиотерапию в данных исследованиях, включенных в обзор, можно объяснить различиями в режимах НАХТ и временном интервале до операции после завершения химиотерапии.

В исследовании FOXTROT, в котором больные колоректальным раком до операции получали 6 курсов ПХТ по схеме FOLFOX, в группе НАХТ выявлено снижение риска нерадикального хирургического лечения (недостижения R0-резекции) (5 % в группе неoadъювантной терапии по сравнению с 10 % в группе хирургического лечения на I-м этапе), а также уменьшение риска послеоперационных осложнений. Тенденция к улучшению безрецидивной выживаемости отмечена в группе НАХТ (отношение рисков 0,77; $p = 0,11$) [30]. В группе неoadъювантной ПХТ R0-резекции удавалось выполнить у всех пациентов [24, 28, 29, 31].

При этом перенос адъювантной химиотерапии в предоперационный период может значительно повысить приверженность пациентов лечению и, таким образом, повлиять на его отдаленные результаты. В работе Y. Ishii и соавт. [28] благодаря использованию НАХТ по схеме FOLFIRI получены показатели 5-летней общей выживаемости 74 % и безрецидивной выживаемости 84 % с медианой наблюдения 75 мес. Рецидив наблюдался в 5 случаях (3 локальных рецидива и 2 системных). В исследовании D. Schrag и соавт. [24]

продемонстрированы более высокие показатели 4-летней общей и безрецидивной выживаемости – 91 и 84 % соответственно. Локальных рецидивов не было отмечено при медиане наблюдения 53 мес, а системное прогрессирование наблюдалось в 4 (12,5 %) случаях из 32.

Частота регресса опухоли по критерию T после НАХТ варьировала от 46 до 69 % [24, 28]. D. Schrag и соавт., C. Fernandez-Martos и соавт. [23], K. Uehara и соавт. [25] и A. Cercek и соавт. [27] сообщили о снижении критерия T на 48, 60 и 66 % соответственно. В работе K. Uehara и соавт. [25] у 57 % (17 из 30) пациентов отмечена стадия cT4 ($n_{T4a} = 9$; $n_{T4b} = 8$). У всех пациентов со стадией cT4 наблюдался регресс опухоли, но у 63 % пациентов со стадией cT4b не наблюдалось динамики (ypT4b), что требовало комбинированной резекции соседних органов для обеспечения R0-резекции. J. Hasegawa и соавт. [29] сообщили о снижении критерия T в 29, 63 и 50 % случаев опухолей T2–3, T4a и T4b соответственно. Частота регресса опухолевого поражения лимфатических узлов (cN⁺ до ypN0) варьировала от 65 % [23, 27, 28] до 83,3 % [25, 29].

Заключение

Таким образом, проведение НАХТ у больных раком прямой кишки с данными МРТ о поражении регионарных лимфатических узлов не противоречит современным представлениям о лечении данной категории пациентов. Использование НАХТ не только может компенсировать отказ от химиолучевой терапии, но и позволяет провести раннюю профилактику отдаленного метастазирования и обеспечить более высокую частоту соблюдения курса адъювантного химиотерапевтического лечения.

Пациенты с положительным циркулярным краем резекции, относящиеся к группе высокого риска, нуждаются в химиолучевой терапии, в то время как пациенты группы среднего риска могут избежать лучевой терапии и связанных с ней осложнений.

Таким образом, НАХТ имеет много потенциальных преимуществ для больных раком прямой кишки группы промежуточного риска. Тем не менее для ее широкого внедрения в клиническую практику необходимо проведение рандомизированных клинических исследований, подтверждающих безопасность и эффективность данного подхода.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Glynne-Jones R., Wyrwicz L., Tiret E. et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28(Suppl 4):iv22–40. DOI: 10.1093/annonc/mdx224.
2. Park I.J., You Y.N., Agarwal A. et al. Neoadjuvant treatment response as an early response indicator for patients with rectal cancer. *J Clin Oncol* 2012;30(15):1770–6. DOI: 10.1200/JCO.2011.39.7901.
3. Клинические рекомендации по лечению рака прямой кишки. Ассоциация онкологов России, 2020. С. 23. [Clinical guidelines for the management of rectal cancer. Association of Russian Oncologists, 2020. P. 23. (In Russ.).]

4. NCCN Guidelines. Rectal cancer. 2020. P. 12.
5. Knowles G., Haigh R., McLean C. et al. Long term effect of surgery and radiotherapy for colorectal cancer on defecatory function and quality of life. *Eur J Oncol Nurs* 2013;17(5):570–7. DOI: 10.1016/j.ejon.2013.01.010.
6. Wiltink L.M., Chen T.Y.T., Nout R.A. et al. Health-related quality of life 14 years after preoperative short-term radiotherapy and total mesorectal excision for rectal cancer: report of a multicenter randomised trial. *Eur J Cancer* 2014;50(14):2390–8. DOI: 10.1016/j.ejca.2014.06.020.
7. Birgisson H., Pahlman L., Gunnarsson U., Glimelius B. Occurrence of second cancers in patients treated with radiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(25):6126–31. DOI: 10.1200/JCO.2005.02.543.
8. Van Gijn W., Marijnen C.A.M., Nagtegaal I.D. et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomized controlled TME trial. *Lancet Oncol* 2011;12(6):575–82. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70097-3.
9. Kapiteijn E., Marijnen C.A., Nagtegaal I.D. et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001;345(9):638–46. DOI: 10.1056/NEJMoa010580.
10. Sauer R., Liersch T., Merkel S. et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol* 2012;30(16):1926–33. DOI: 10.1200/JCO.2011.40.1836.
11. Sebag-Montefiore D., Stephens R.J., Steele R. et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomized trial. *Lancet* 2009;373(9666):811–20. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60484-0.
12. Abraha I., Aristei C., Palumbo I. et al. Preoperative radiotherapy and curative surgery for the management of localized rectal carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;10(10):CD002102. DOI: 10.1002/14651858.CD002102.pub3.
13. Deng Y., Chi P., Lan P. et al. Modified FOLFOX6 with or without radiation versus urouracil and leucovorin with radiation in neoadjuvant treatment of locally advanced rectal cancer: initial results of the Chinese FOWARC multicenter, open-label, randomized three-arm phase III trial. *J Clin Oncol* 2016;34(27):3300–7.
14. Taylor F.G.M., Quirke P., Heald R.J. et al. Preoperative high-resolution magnetic resonance imaging can identify good prognosis stage I, II, and III rectal cancer best managed by surgery alone: a prospective, multicenter, European study. *Ann Surg* 2011;253(4):711–9. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31820b8d52.
15. Mathis K.L., Larson D.W., Dozois E.J. et al. Outcomes following surgery without radiotherapy for rectal cancer. *Br J Surg* 2012;99(1):137–43. DOI: 10.1002/bjs.7739.
16. Kim J.G., Song K.D., Cha D.I. et al. Indistinguishable T2/T3-N0 rectal cancer on rectal magnetic resonance imaging: comparison of surgery-first and neoadjuvant chemoradiation therapy-first strategies. *Int J Colorectal Dis* 2018;33(10):1359–66. DOI: 10.1007/s00384-018-3131-6.
17. Lahaye M.J., Engelen S.M.E., Nelemans P.J. et al. Imaging for predicting the risk factors – the circumferential resection margin and nodal disease – of local recurrence in rectal cancer: a meta-analysis. *Semin Ultrasound CT MR* 2005;26(4):259–68. DOI: 10.1053/j.sult.2005.04.005.
18. Al-Sukhni E., Milot L., Fruitman M. et al. Diagnostic accuracy of MRI for assessment of T category, lymph node metastases, and circumferential resection margin involvement in patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2012;19(7):2212–23. DOI: 10.1245/s10434-011-2210-5.
19. Zhang G., Cai Y., Xu G. Diagnostic accuracy of MRI for assessment of T category and circumferential resection margin involvement in patients with rectal cancer: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2016;59(8):789–99. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000611.
20. Keane C., Young M. Accuracy of magnetic resonance imaging for preoperative staging of rectal cancer. *ANZ Surg* 2014;84(10):758–62.
21. Algebally A.M., Mohey N., Szmigielski W. et al. The value of high-resolution MRI technique in patients with rectal carcinoma: pre-operative assessment of mesorectal fascia involvement, circumferential resection margin and local staging. *Pol J Radiol* 2015 4;80:115–21. DOI: 10.12659/PJR.892583.
22. Haynes A.B., You Y.N., Hu C.Y. et al. Postoperative chemotherapy use after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer: analysis of surveillance, epidemiology, and end results – medicare data, 1998–2007. *Cancer* 2014;120(8):1162–70. DOI: 10.1002/cncr.28545.
23. Fernandez-Martos C., Salud A., Estevan R. Neoadjuvant capecitabine, oxiplatin, and bevacizumab (CAPOX-B) in intermediate-risk rectal cancer (RC) patients defined by magnetic resonance (MR): GEMCAD 0801 trial. *J Clin Oncol* 2012.
24. Schrag D., Weiser M., Goodman K. et al. Neoadjuvant chemotherapy without routine use of radiation therapy for patients with locally advanced rectal cancer: a pilot trial. *J Clin Oncol* 2014;32(6):513–8. DOI: 10.1200/JCO.2013.51.7904.
25. Uehara K., Hiramatsu K., Maeda A. et al. Neoadjuvant oxaliplatin and capecitabine and bevacizumab without radiotherapy for poor-risk rectal cancer: N- SOG 03 phase II trial. *Jpn J Clin Oncol* 2013;43(10):964–71.
26. Nishimura J., Hasegawa J., Kato T. et al. Phase II trial of capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) as perioperative therapy for locally advanced rectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2018;82(4):707–16. DOI: 10.1007/s00280-018-3663-z.
27. Cercek A., Weiser M., Goodman K. et al. Complete pathological response in the primary of rectal or colon cancer treated with FOLFOX without radiation. *J Clin Oncol* 2010;28(15S):abstr.3649.
28. Ishii Y., Hasegawa H., Endo T. et al. Medium-term results of neoadjuvant systemic chemotherapy using irinotecan, 5-fluorouracil, and leucovorin in patients with locally advanced rectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2010;36(11):1061–5. DOI: 10.1016/j.ejso.2010.05.017.
29. Hasegawa J., Tsunekazu M., Ho M.K. et al. Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin (XELOX) with bevacizumab for locally advanced rectal cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(4 Suppl):abstr.566.
30. Seymour M.T., Morton D., International FOXTROT Trial Investigators. FOXTROT: an international randomized controlled trial in 1052 patients (pts) evaluating neoadjuvant chemotherapy (NAC) for colon cancer. *J Clin Oncol* 2019;37(15 Suppl):3504.
31. Ohwada S., Sato Y., Izumi M. et al. Preoperative tegafur suppositories for resectable rectal cancer: phase II trial. *Dis Colon Rectum* 2005;49(10):1602–10. DOI: 10.1007/s10350-006-0612-4.

ORCID авторов / ORCID of authors

C.C. Гордеев / S.S. Gordeev: <https://orcid.org/0000-0002-9303-8379>
 3.3. Мамедли / Z.Z. Mamedli: <https://orcid.org/0000-0002-9289-1247>

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

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

Статья поступила: 28.04.2020. **Принята к публикации:** 04.06.2020.
Article submitted: 28.04.2020. **Accepted for publication:** 04.06.2020.

Синдром Гарднера (краткий обзор литературы и клиническое наблюдение)

И.Л. Черниковский, Д.Н. Коробков, Н.В. Саванович, Д.А. Черников, П.В. Мельников, А.В. Гаврилюков

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

Контакты: Дмитрий Николаевич Коробков doc13dr@yandex.ru

Синдром Гарднера — генетически детерминированное заболевание, характеризующееся сочетанием полипоза толстой кишки с наличием остеом и различных опухолей мягких тканей. В статье приводятся эпидемиология, этиология, проявления и методы лечения данного синдрома, а также интересный клинический случай.

Ключевые слова: синдром Гарднера, семейный аденоматоз, полипоз, колоректальный рак

Для цитирования: Черниковский И.Л., Коробков Д.Н., Саванович Н.В. и др. Синдром Гарднера (краткий обзор литературы и клиническое наблюдение). Тазовая хирургия и онкология 2020;10(2):47–52.

DOI: 10.17650/2686-9594-2020-10-2-47-52



Gardner's syndrome (literature review and case report)

I.L. Chernikovskiy, D.N. Korobkov, N.V. Savanovich, D.A. Chernikov, P.V. Melnikov, A.V. Gavrilyukov

Department of Oncological Coloproctology, Moscow Cancer Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department; 27, Istra, Krasnogorsk district, Moscow region 143423, Russia

Gardner's syndrome is a genetically determined disease characterized by a combination of colon polyposis, osteomas, and various soft tissue tumors. In this article, we discuss disease epidemiology, etiology, manifestations, and treatment methods. We also report a case of Gardner's syndrome.

Key words: Gardner's syndrome, familial adenomatosis, polyposis, colorectal cancer

For citation: Chernikovskiy I.L., Korobkov D.N., Savanovich N.V. et al. Gardner's syndrome (literature review and case report). Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology 2020;10(2):47–52. (In Russ.).

Синдром Гарднера (СГ) — генетически детерминированное заболевание, характеризующееся сочетанием полипоза толстой кишки с наличием остеом и различных опухолей мягких тканей [1, 2].

Синдром Гарднера относят к одному из подтипов семейного аденоматоза (СА), или диффузного полипоза, имеющему фенотипические внекишечные проявления. Наиболее часто это доброкачественные опухоли костей, кожи и мягких тканей. Однако при данном заболевании имеется еще ряд достаточно патогномичных морфологических особенностей, которые будут освещены ниже [1–3].

Историческая справка

В 1951 г. доцент лаборатории генетики человека университета штата Юта E.J. Gardner в American Journal Human Genetic описал случай наблюдения семьи, в которой рак толстой или прямой кишки являлся основной причиной смерти в 3 поколениях. У всех умерших

опухоли развились на фоне поражения толстой кишки эпителиальными образованиями, количество которых не поддавалось счету [4]. Им были описаны результаты наблюдения и обследования в данной родословной: у всех членов семьи, умерших от рака толстой или прямой кишки, имел место остеоматоз — множественные доброкачественные опухоли костей скелета. Также остеомы описаны у 3 детей, ректоскопия у которых не выявляла полипоз до 14 лет. Однако при дальнейшем наблюдении он был диагностирован у всех родственников с манифестировавшим остеоматозом [5]. Таким образом, впервые был описан наследственный синдром, сочетающий полипоз толстой кишки, обладающий крайне высоким потенциалом к малигнизации, и множественные доброкачественные образования костей — остеомы. Тип наследования определен как доминантный. Наряду с уже описанным СА толстой кишки данный синдром был обособлен в отдельную нозологическую единицу и позже назван именем американского генетика [3].

Эпидемиология

Заболеваемость СА составляет от 1 случая на 8300 до 1 случая на 14025 новорожденных, одинаково затрагивая оба пола, с достаточно равномерным распределением по всему земному шару [6]. Пациенты с СГ встречаются гораздо реже. В литературе заболеваемость СГ зачастую соответствует таковой для СА: по данным большинства источников, на 22 тыс. человек приходится 1 носитель СГ. Однако стоит полагать, что заболеваемость данным редким синдромом весьма завышена и наиболее вероятно приближается к 1 случаю на 200 тыс. человек [1, 7].

Этиология

При СГ, равно как и при СА, выявляются мутации в гене *APC* (adenomatous polyposis coli), расположенном в полосе q21 хромосомы 5 (5q21). Сообщалось о более чем 1400 различных мутациях этого гена, что проявляется в фенотипических различиях пациентов с мутациями в разных кодонах. Установлено, что в подавляющем большинстве случаев СГ вызывается мутациями в кодонах 1403 и 1578 гена *APC*, в отличие от классического СА (кодоны 169–1600), аттенуированного (ослабленного) СА (от аминоконца до кодона 157) и врожденной гипертрофии пигментированного эпителия сетчатки (кодоны 463–1387). Тем не менее есть данные, подтверждающие, что пациенты с одинаковыми мутациями могут иметь различные фенотипические признаки по причинам, которые в настоящее время не установлены [2]. В большинстве случаев СГ отмечается семейный анамнез этой патологии, но 25 % пациентов могут иметь новую доминантную мутацию (мутацию *de novo*) и быть первым членом затронутой семьи. Эти пациенты, как правило, не находятся под медицинским наблюдением до появления симптомов, связанных с манифестацией поражения кишечника, либо других проявлений, обычно выявляемых во время обследования, не связанного с полипозом [2, 6].

Проявления

Зачастую первые проявления СГ не отличаются от таковых при СА и напрямую связаны с дисфункцией толстой и прямой кишки в виде нарушений стула, появления примеси слизи или крови в кале. В случае игнорирования первых симптомов данные пациенты нередко госпитализируются в хирургические стационары с клинической картиной кишечной непроходимости. Реже встречаются пациенты с уже развившимся первично метастатическим раком толстой и прямой кишки.

Непосредственным диагностическим критерием для СГ, определяющим его обособленность, является выявление у пациента с СА остеом — доброкачественных образований костной ткани. Так, для пациентов с СГ наиболее характерно поражение плоских костей, из которых кости черепа являются наиболее частой локализацией.

Самыми распространенными поражениями кожи при СГ являются эпидермоидные кисты [1, 3, 8]. Они могут появляться на лице, конечностях и коже головы и обычно наблюдаются в период полового созревания. Эти кисты становятся симптомными только в случае их воспаления. Аденомы надпочечников у пациентов с СГ встречаются значительно чаще, чем в общей популяции, и рядом авторов включены в диагностические критерии СГ [8].

В некоторых наблюдениях сообщалось, что у 30–75 % пациентов с СГ имеются аномалии зубов [1]. Обычно наблюдаемые аномалии включают первичную адонтию, гиперцементоз и сверхкомплектные зубы. Также встречаются и другие дефекты, такие как сросшиеся корни первого и второго коренных зубов, длинные и конические корни задних зубов, тремы, диастемы и множественный кариес [8]. Остеомы в области нижней и верхней челюсти следует дифференцировать от семейной гигантоформной цементомы, а также особого вида костной дисплазии (florid osseous dysplasia), имитирующей очаг остеомиелита [1].

Около 80 % носителей СГ имеют аномалии глазного дна в виде многоочаговых пигментных поражений, проявляющихся вскоре после рождения в виде гипертрофии пигментного слоя сетчатки, что нередко является первым признаком заболевания [2, 7].

Лечение

В 1925 г. английский хирург J. P. Lockhart-Mummery продемонстрировал, что профилактическая колпроктэктомия у пациентов с массивным полипозом ободочной и прямой кишки предотвращает развитие у них колоректального рака. Пациенты, оперированные ранее в меньшем объеме, так или иначе погибали от рака, развившегося в оставшемся отделе кишки. Этот факт был замечен и лег в основу создания особого реестра пациентов, которым был показан изначально максимальный объем хирургического пособия. Позже аналогичные реестры были созданы во Франции, Италии, Финляндии, Дании, Швеции, Сингапуре, Японии, Северной Америке, Австралии. В 1985 г. в качестве международной организации была создана Группа по полипозам в Лидсе (Leeds Castle Polyposis Group). Совместными усилиями был разработан и утвержден стандарт хирургического лечения при СГ — тотальная колпроктэктомия [9, 10]. Возможность сохранить часть прямой кишки существует только при наличии в ней менее 20 полипов и возможности их удаления, в противном случае выполняется тотальная колпроктэктомия с демукозацией слизистой оболочки анального канала. Последнее стало актуальным после описания большого числа наблюдений, где у 30 % пациентов с формированием илеоанального анастомоза развилась аденокарцинома анального канала. Сфинктеросохраняющие операции возможны в случае выполнения профилактической операции или в том случае,

когда малигнизированный полип находится на 6 см выше ануса [11–14].

Благодаря работе реестров СА было достигнуто выраженное увеличение продолжительности жизни пациентов, перенесших хирургическое лечение. Так картина смертности большинства пациентов с СА существенно изменилась: если ранее причиной смерти являлось прогрессирование колоректального рака, то в настоящее время наиболее частыми причинами смерти являются неопухолевые заболевания. Учитывая значительно повышенный риск развития десмоидных опухолей и рака двенадцатиперстной кишки, данная патология стала занимать свое место в структуре смертности этих пациентов благодаря появившейся возможности «дожить» до развития этих новообразований [6, 9].

Если с объемом хирургического лечения пациентов с СА и СГ определились еще в середине XX в., то касательно сроков, а вернее возраста, в котором пациенту следует выполнять профилактическую операцию, консолидированного решения нет до сих пор [12–14]. Стоит отметить, что профилактические операции в настоящее время составляют менее 50 %, особенно это характерно для развивающихся стран. Наибольшая доля профилактических операций у пациентов с СА приходится на США и приближается к 85 %.

Клиническое наблюдение

Пациент, 40 лет, был направлен с впервые выявленным раком прямой кишки в нашу клинику районным онкологом. При выполнении колоноскопии на расстоянии 8 см от анального края выявлена опухоль, проведена ее биопсия (рис. 1). Обращало на себя внимание наличие бесчисленного количества полипов на протяжении всей прямой и ободочной кишки (рис. 2). В связи с этим у пациента был собран подробный семейный анамнез, составлено генеалогическое древо (рис. 3).

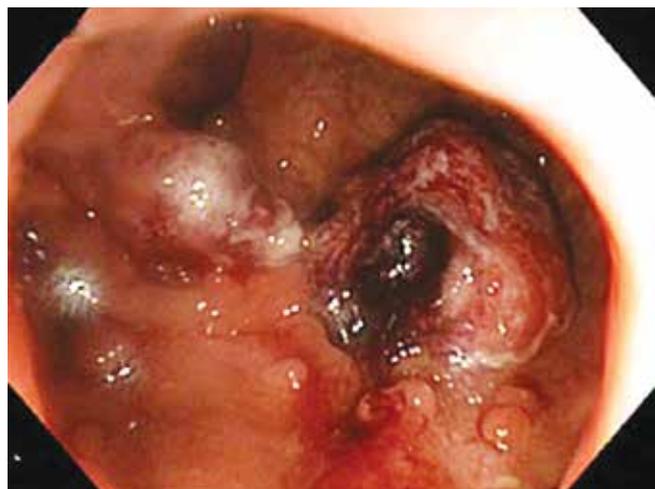


Рис. 1. Опухоль прямой кишки
Fig. 1. Rectal tumor

Исходя из анализа родословной и данных колоноскопии, пациенту был установлен диагноз СА. Обратил на себя внимание факт хирургического лечения его сестры с аналогичным заболеванием (СА), оперированной по поводу доброкачественного образования правой лучевой кости – остеомы. Пациенту выполнено дообследование, включавшее магнитно-резонансную томографию малого таза и рентгеновскую томографию брюшной полости и грудной клетки, что позволило корректно стадировать опухоль прямой кишки (рис. 4). Пациенту установлен диагноз: СА, рак среднеампулярного отдела прямой кишки сT2N0M0 EMVI-. Кроме того, выявлены множественные остеомы черепа, крупная аденома левого надпочечника и лейомиома левого плеча (рис. 5–7).

Клинический случай разобран на мультидисциплинарном консилиуме. Учитывая отсутствие данных, указывающих на поражение региональных лимфатических узлов, и ограничение опухоли мышечным слоем кишки, от проведения различных вариантов предоперационного



Рис. 2. Полипы
Fig. 2. Polyps

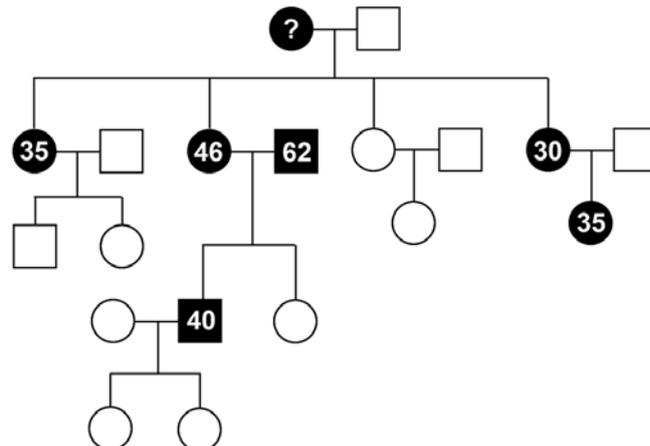


Рис. 3. Генеалогическое древо обследуемого пациента
Fig. 3. Family tree of the patient examined

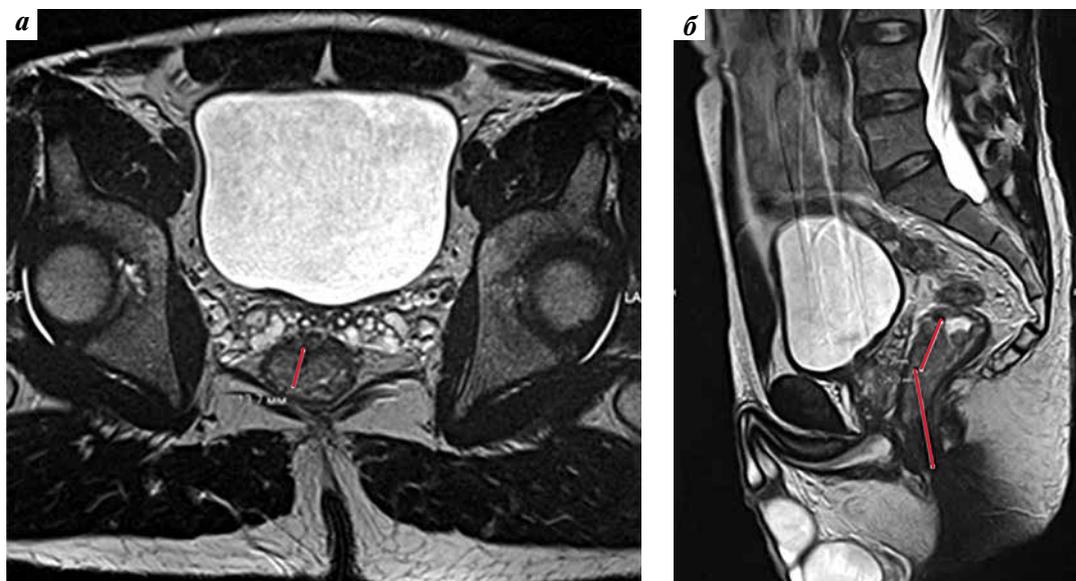


Рис. 4. Магнитно-резонансная томография малого таза, аксиальная (а) и сагиттальная (б) проекции: опухоль прямой кишки
Fig. 4. Axial (a) and sagittal (b) magnetic resonance images of the pelvis: rectal tumor

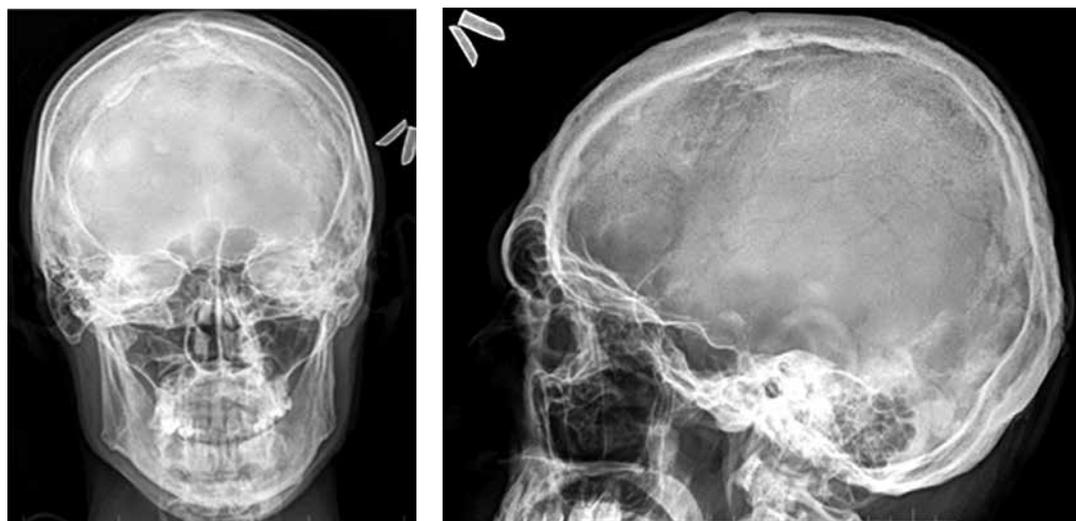


Рис. 5. Рентгенография черепа: множественные остеоомы
Fig. 5. Skull X-ray: multiple osteomas

специализированного лечения было решено воздержаться в пользу резекции. Принимая во внимание тотальный полипоз ободочной, прямой кишки и анального канала, семейный анамнез, пациенту рекомендовано хирургическое лечение в объеме тотальной колопроктэктомии с демукозацией слизистой оболочки анального канала. Пациент госпитализирован в отделение онкоколопроктологии ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62 Департамента здравоохранения г. Москвы», где проведено хирургическое лечение. Запланированный объем операции потребовал установки 5 портов (рис. 8).

Первым этапом выполнена мобилизация левых отделов ободочной кишки, прямой кишки. Далее проведена мобилизация правых отделов ободочной кишки и терминального



Рис. 6. Аденома левого надпочечника
Fig. 6. Left adrenal gland adenoma

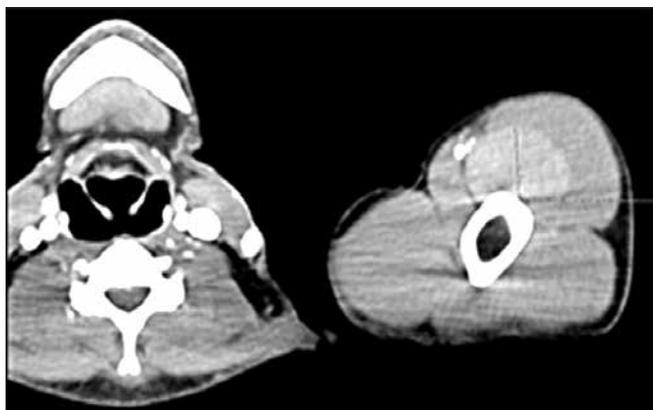


Рис. 7. Лейомиома левого плеча
Fig. 7. Left shoulder leiomyoma

отдела подвздошной кишки. На промежностном этапе выполнена демукозация анального канала, закончена мобилизация прямой кишки. Препарат извлечен с использованием методики NOSE — через анальное отверстие, подвздошная кишка пересечена, препарат удален. Проксимальная культя вправлена в брюшную полость, последняя герметизирована. На следующем этапе выполнена попытка мобилизации участка подвздошной кишки, достаточного для формирования илеоанального анастомоза с резервуаром типа J-роуш. Однако краевое расположение питающих сосудов и короткая брыжейка подвздошной кишки не позволили осуществить данный маневр, и операцию было решено завершить формированием концевой илеостомы, дренированием полости малого таза из левой подвздошной области. Продолжительность операции составила 4 ч 10 мин. В составе бригады были оперирующий хирург, оператор камеры, операционная медсестра. В послеоперационном периоде отмечалась лимфоррея (до 700 мл ежедневно в течение первых 3 сут). В 1-е сутки уровень амилазы венозной крови достиг 531 ЕД, в дренажном отделяемом — 781 Ед; в течение 5 сут оба показателя нормализовались. С 1-х суток послеоперационного периода пациент получал энтеральное питание нутритивными смесями с последующим расширением диеты. На 7-е сутки удален дренаж, установленный в полость малого таза. Пациент выписан под наблюдение хирурга. Каких-либо осложнений в позднем послеоперационном периоде отмечено не было.

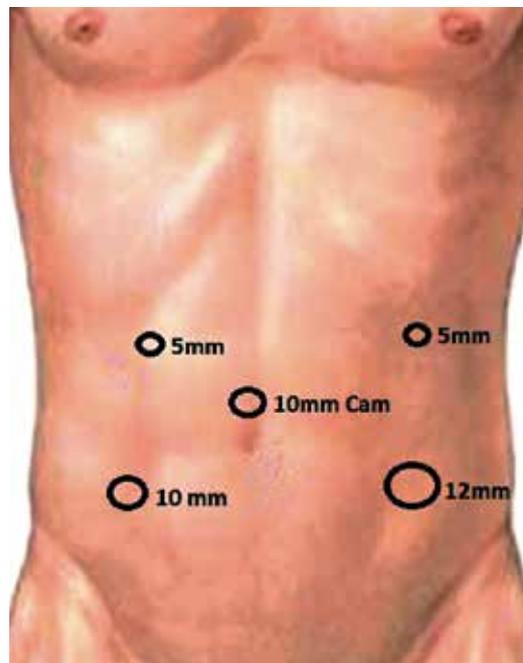


Рис. 8. Схема расстановки портов
Fig. 8. Scheme of port arrangement

После выписки из стационара пациент направлен в Медико-генетический научный центр с целью выявления мутации в гене APC, по наличию которой возможно было бы определить риск развития СГ у детей пробанда. По данным молекулярно-генетического исследования мутации в гене APC не выявлено.

Синдром Гарднера, равно как и СА, является наследственным синдромом, обладающим высокой пенетрантностью. Оба состояния по праву считаются облигатным предраком, и в случае отсутствия своевременной диагностики и рациональной хирургической тактики эти пациенты погибают от прогрессирования колоректального рака. Стоит отметить актуальность осведомленности врачей смежных специальностей, таких как эндоскописты, хирурги, а также стоматологи, офтальмологи, дерматологи и т.д., так как СГ имеет ряд внекишечных проявлений, идентификация которых может помочь выявить данное заболевание в семьях, не имеющих представления о возможной опасности, которую несет СГ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Koh K.J., Park H.N., Kim K.A. Gardner syndrome associated with multiple osteomas, intestinal polyposis, and epidermoid cysts. *Imaging Sci Dent* 2016;46(4):267–72. DOI: 10.5624/isd.2016.46.4.267.
2. Agrawal D., Newaskar V., Shrivastava S., Anand Nayak P. External manifestations of Gardner's syndrome as the presenting clinical entity. *BMJ Case Rep* 2014;2014:bcr2013200293. DOI: 10.1136/bcr-2013-200293.
3. Panjwani S., Bagewadi A., Keluskar V., Arora S. Gardner's syndrome. *J Clin Imaging Sci* 2011;1:65. DOI: 10.4103/2156-7514.92187.
4. Gardner E.J. A genetic and clinical study of intestinal polyposis: a predisposing factor for carcinoma of the colon and rectum. *Am J Hum Genet* 1951;3:167–76.
5. Gardner E.J., Richards R.C. Multiple cutaneous and sub-cutaneous lesions occurring simultaneously with hereditary

- polyposis and osteomatosis. *Am J Hum Genet* 1952;5:139–47.
6. Smud D., Augustin G., Kekez T. et al. Gardner's syndrome: genetic testing and colonoscopy are indicated in adolescents and young adults with cranial osteomas: a case report. *World J Gastroenterol* 2007;13(28):3900–3.
 7. Черни Э. Синдром Гарднера. Офтальмологические ведомости 2013;6(1):82–3. [Cherni E. Gardner's syndrome. *Oftalmologicheskie vedomosti = Ophthalmology journal* 2013;6(1):82–3. (In Russ.)].
 8. Verma P., Surya V., Kadam S., Umarji H.R. Classical presentation of Gardner's syndrome in an Indian patient: A case report. *Contemp Clin Dent* 2016;7(2):277–80. DOI: 10.4103/0976-237X.183063.
 9. Bertario L., Presciuttini S., Sala P. et al. Causes of death and postsurgical survival in familial adenomatous polyposis: results from the Italian Registry. *Italian Registry of Familial Polyposis Writing Committee. Surg Oncol* 1994;10(3):225–34.
 10. Bülow S. Results of national registration of familial adenomatous polyposis. *Gut* 2003;52(5):742–6.
 11. Herzig D.O., Buie W.D., Weiser M.R. et al. Clinical practice guidelines for the surgical treatment of patients with lynch syndrome. *Dis Colon Rectum* 2017;60(2):137–43. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000785.
 12. Шельгин Ю.А., Багдасарян Л.К., Благодарный Л.А. Клинические рекомендации по диагностике и лечению взрослых пациентов с семейным аденоматозом толстой кишки. М., 2013. 16 с. Доступно по: http://www.gnck.ru/rec/recommendation_satk.pdf. [Shelygin Yu.A., Bagdasaryan L.K., Blagodarniy L.A. Clinical guideline for the diagnosis and treatment of adult patients with familial adenomatosis of the colon. Moscow, 2013. 16 p. Available at: http://www.gnck.ru/rec/recommendation_satk.pdf. (In Russ.)].
 13. Syngal S., Brand R.E., Church J.M. et al. ACG clinical guideline: genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol* 2015;110(2):223–63. DOI: 10.1038/ajg.2014.435.
 14. Balmaña J., Balaguer F., Cervantes A., Arnold D. Familial risk-colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines.
 15. *Ann Oncol* 2013;24(Suppl 6):vi73–80. DOI: 10.1093/annonc/mdt209.

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

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

Соблюдение прав пациентов. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.
Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Первичная меланома прямой кишки (клиническое наблюдение)

А.В. Леонтьев^{1,2}, М.А. Данилов¹, З.М. Абдулатипова¹, А.Б. Байчоров¹, В.Н. Гриневич¹

¹ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 111123 Москва, шоссе Энтузиастов, 86;

²ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 51 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 121309 Москва, ул. Алябьева, 7/33

Контакты: Заира Магомедовна Абдулатипова z.abdulatipova@mknc.ru

Первичная меланома прямой кишки является редкой злокачественной опухолью с агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом. В статье приведено описание клинического наблюдения, демонстрирующего успешное комплексное лечение первичной меланомы прямой кишки. Пациентке с осложненным течением меланомы прямой кишки IV стадии 1-м этапом было выполнено хирургическое лечение в объеме экстрафасциальной резекции прямой кишки по типу Гартмана с удалением придатков матки с 2 сторон en-bloc и резекции левого тазового сплетения. В послеоперационном периоде больная перенесла химиоэмболизацию печени с последующей комбинированной иммунотерапией. Пациентка жива спустя 2 года после операции; данных, указывающих на местный рецидив и прогрессирование заболевания, нет.

Ключевые слова: первичная меланома прямой кишки, колоноскопия

Для цитирования: Леонтьев А.В., Данилов М.А., Абдулатипова З.М. и др. Первичная меланома прямой кишки (клиническое наблюдение). Тазовая хирургия и онкология 2020;10(2):53–6.

DOI: 10.17650/2686-9594-2020-10-2-53-56



Primary rectal melanoma (a case report)

A.V. Leontyev^{1,2}, M.A. Danilov¹, Z.M. Abdulatipova¹, A.B. Baychorov¹, V.N. Grinevich¹

¹A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department; 86 Shosse Enthuziastov, Moscow 111123, Russia;

²City Clinical Hospital No. 51, Moscow Healthcare Department; 7/33 Alyabyeva St., Moscow 121309, Russia

Primary rectal melanoma is a rare malignant tumor with an aggressive course and poor prognosis. The article describes a clinical observation demonstrating the successful comprehensive treatment of primary rectal melanoma. A patient with a complicated course of rectal melanoma, stage IV of the first stage was performed by surgical treatment with removal of the external intestine according to the Hartmann type with removal of the uterine appendages from both sides of the en-block, and resection of the left pelvic plexus. In the postoperative period, the patient underwent chemoembolization of the liver with combined immunotherapy. The patient is alive two years after the operation; there is no evidence for local recurrence and progression of the disease.

Key words: primary rectal melanoma, colonoscopy

For citation: Leontyev A.V., Danilov M.A., Abdulatipova Z.M. et al. Primary rectal melanoma (a case report). Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology 2020;10(2):53–6. (In Russ.).

Первичная меланома прямой кишки – редкое злокачественное новообразование, характеризующееся агрессивным течением и плохим прогнозом [1]. Наиболее часто первичная меланома прямой кишки встречается у женщин старше 50 лет [2, 3]. Неудовлетворительные результаты лечения зачастую связаны с бессимптомным течением и поздней диагностикой [4]. Оперативное удаление является наиболее эффективным методом лечения первичной меланомы прямой кишки, однако результаты его остаются неудовлетворительными [5]. В настоящее время нет единых подходов в системном лечении первичной меланомы данной локализации. Эффективность протоколов лекарст-

венного лечения, ранее использованных у пациентов с кожной локализацией, в настоящее время изучается при меланоме слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта.

Чаще всего симптомами меланомы прямой кишки являются запоры, кровотечения, боли в области прямой кишки, тенезмы. Однако они появляются лишь при местно-распространенном характере опухоли [6]. Приводим такое наблюдение.

Клиническое наблюдение

Пациентка К., 76 лет, в экстренном порядке была госпитализирована в ГБУЗ «Городская клиническая

больница №51 Департамента здравоохранения г. Москвы» с клинической картиной прямокишечного кровотечения. Из анамнеза известно, что в марте 2016 г. пациентке было выполнено удаление полипа нижнеампулярного отдела прямой кишки. По данным гистологического исследования операционного препарата микроскопическая картина соответствовала пигментной меланоме с эрозированием поверхности (по Кларку – III уровень, по Бролоу – VII), в прилежащих краях лимфоцитарная инфильтрация отсутствовала. От дальнейшего обследования, наблюдения и лечения пациентка отказалась.

В начале 2018 г. пациентку начали беспокоить запоры, примесь слизи и крови в кале, общая слабость; женщина похудела на 12 кг за 6 мес. За медицинской помощью не обращалась, не обследовалась, самостоятельно принимала гомеопатические препараты. 14 июля 2018 г. отметила обильное выделение крови из прямой кишки, в связи с чем по каналу скорой медицинской помощи была госпитализирована в колопроктологическое отделение.

При поступлении состояние средней тяжести, гемодинамика стабильна, уровень гемоглобина 114 г/л. В анамнезе экстирпация матки без придатков. При физикальном осмотре данных, указывающих на меланому кожи, не получено. Периаанальная область не изменена, без участков гиперпигментации. При пальцевом исследовании на расстоянии 3 см от края ануса определяется практически полное сдавление просвета прямой кишки извне. На локальном участке до 1,5 см в диаметре имеется изъязвление слизистой оболочки. Пациентке было проведено комплексное обследование, включавшее эзофагогастродуоденоскопию, колоноскопию, мультиспиральную компьютерную томографию головы, грудной и брюшной полостей с внутривенным контрастированием, магнитно-резонансную томографию малого таза с внутривенным контрастированием, консультацию онкодерматолога, гинеколога.

Магнитно-резонансная томография малого таза с внутривенным контрастированием: в полости малого таза определяется крупное объемное образование с бугристыми контурами, размером 91 × 91 × 73 мм, кистозно-солидной структуры, неоднородно накапливающее контрастное вещество с первой минуты (рис. 1). Данное образование вовлекает все слои стенки прямой кишки, распространяется на мезоректальную клетчатку с вовлечением мезоректальной фасции. В мезоректальной клетчатке определяются множественные лимфатические узлы размером до 13 × 9 мм, сливающиеся с данным образованием.

При колоноскопии в прямой кишке на 3 см от ануса просвет резко деформирован за счет сдавления извне. Аппарат удалось завести за область деформации в дистальную часть сигмовидной кишки. В области оттеснения имеется изъязвление около 1,5 см в диаметре с некрозами в центре.

Мультиспиральная компьютерная томография брюшной полости с внутривенным контрастированием:



Рис. 1. Магнитно-резонансная томография малого таза с внутривенным контрастированием. Кругом указано новообразование в полости малого таза

Fig. 1. Contrast-enhanced magnetic resonance image of the pelvis. A circle indicates a neoplasm in the pelvic cavity

в паренхиме печени по всем сегментам определяются множественные очаги пониженной плотности диаметром до 25 мм с перифокальным накоплением контрастного вещества.

На фоне проведенной гемостатической терапии рецидива кровотечения не было, однако у пациентки нарастали явления кишечной непроходимости. 04.07.2018 пациентка в срочном порядке оперирована. Выполнена диагностическая лапароскопия.

При ревизии в брюшной полости скудный мутный геморрагический выпот, опухолевый конгломерат располагается на уровне тазовой брюшины с вовлечением прямой кишки и левых придатков, багрово-черного цвета, с участками распада. В паренхиме печени определяются множественные очаговые образования. Интраоперационно картина расценена как распадающаяся опухоль прямой кишки с вовлечением придатков матки. Учитывая распад опухоли, пациентке были выполнены экстрафасциальная резекция прямой кишки по типу Гартмана симультанно с удалением придатков матки с 2 сторон en-bloc, резекция левого тазового сплетения, дренирование брюшной полости.

Удаленный послеоперационный препарат (рис. 2) состоял из участка кишки с брыжейкой и клетчаткой, стенка кишки на большем протяжении была с умеренно складчатой блестящей слизистой оболочкой, в дистальном отделе кишка резко расширена, диаметром до 11 см, с выступающим в просвет округлым образованием до 9 см в диаметре. Опухоль проросла тазовую брюшину. Поверхность образования серо-синюшная, с кровоизлияниями и мелкими изъязвлениями. По бокам от расширенной части кишки определялись придатки матки, в которых располагались 2 яичника. Рядом с округлой опухолью



Рис. 2. Макропрепарат. Опухолевый конгломерат, состоящий из прямой кишки и придатков матки

Fig. 2. Gross specimen. Tumor conglomerate consisting of the rectum and uterine appendages

имелось темно-бурое узловое образование до 6 см в диаметре, на разрезе заполненное сгустками крови. Выступающее в просвет дистального отдела кишки образование на разрезе представлено полостью с капсулой толщиной до 0,2 см. Полость заполнена сгустками крови с мелкими белесоватыми прозрачными узлами без четких границ, эластической консистенции, диаметром от 0,4 до 2 см.

При микроскопическом исследовании опухоль гистологически представлена злокачественной пигментной меланомой преимущественно эпителиоидноклеточного строения с фокусами меланосаркомы. Элементы опухоли имеются в параректальной клетчатке. В краях резекции и тканях обоих придатков матки элементы опухоли не найдены (рис. 3). При молекулярном исследовании ДНК опухоли активирующих мутаций генов *BRAF* и *KIT* не выявлено.

Послеоперационный период протекал без особенностей. На 8-е сутки пациентка была выписана из стационара в удовлетворительном состоянии. Затем ей была

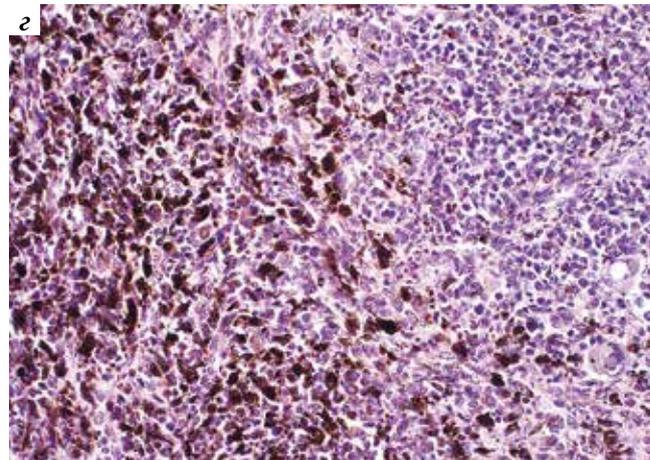
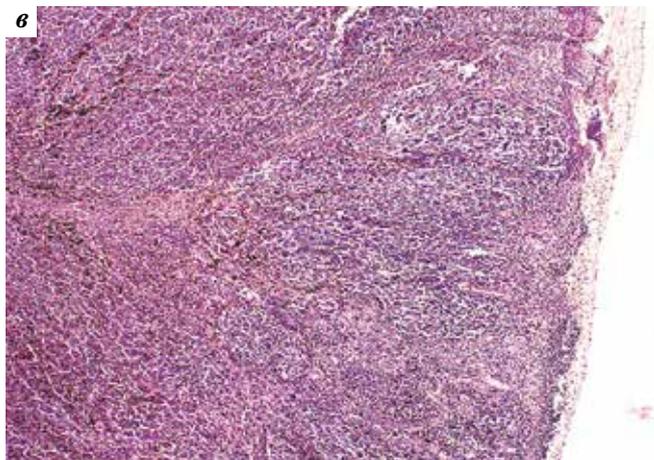
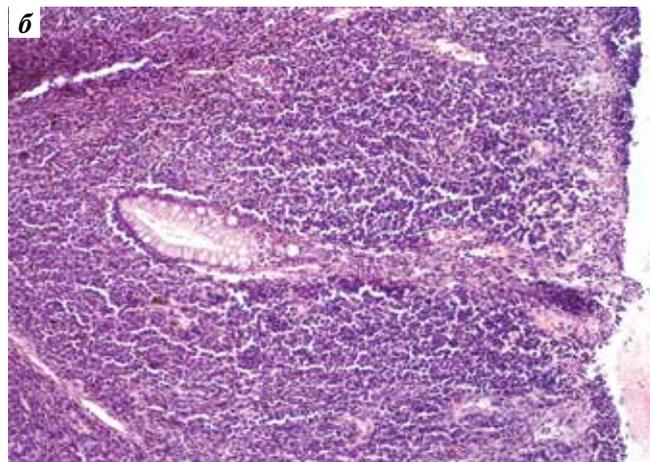
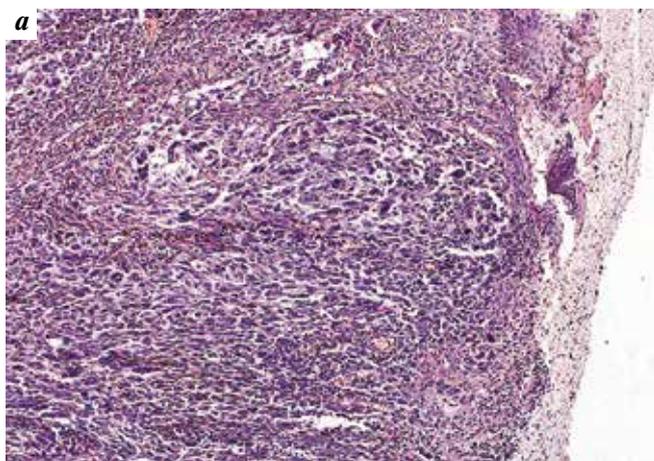


Рис. 3. Микропрепарат. Злокачественное веретеновидно-полиморфноклеточное опухолевое образование с гиперхромными ядрами и умеренным ядерным полиморфизмом (а). Клетки опухоли формируют альвеолярные и солидные структуры (б). Присутствуют очаговые скопления бурого пигмента (в). Отмечается изъязвление слизистой оболочки толстой кишки (г). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$, $\times 100$

Fig. 3. Histological section. Malignant spindle-cell tumor with polymorphic cells, hyperchromatic nuclei, and moderate nuclear polymorphism (a). Tumor cells form alveolar and solid structures (b). There are focal clusters of brown pigment (c) and ulceration of the colonic mucosa (d). Hematoxylin and eosin staining, $\times 200$, $\times 100$

выполнена химиоэмболизация печени с последующей комбинированной иммунотерапией (ипилимуаб + ниволумаб). На фоне проводимого лечения (спустя 17 мес после операции) достигнута стабилизация опухолевого процесса.

Данное клиническое наблюдение демонстрирует возможность успешного комплексного лечения метастатической первичной меланомы прямой кишки.

Результаты лечения первичной метастатической меланомы прямой кишки с осложненным течением в виде обтурационной толстокишечной непроходимости в настоящее время остаются неудовлетворительными [6, 7]. Данное клиническое наблюдение демонстрирует успешное удаление первичной меланомы прямой кишки с отрицательными циркулярным и дистальным краями резекции. Данный подход в выборе первичного этапа лечения позволяет ликвидировать состояние, угрожающее жизни пациента, и обеспечить возможность применения лекарственного лечения. В литературе описаны единичные случаи комбинированного лечения первичной меланомы прямой кишки с метастазами в печень [1], однако результаты проведенной терапии сомнительные. Хирургическое удаление является стандартом в лечении локализованных

форм первичной меланомы. При метастатическом течении первичной меланомы прямой кишки вопрос об удалении первичной опухоли остается дискуссионным. В свою очередь, при распадающейся опухоли, осложненной кровотечением, резекционное вмешательство дает шанс пациентам на спасение и улучшение качества жизни, открывает путь к лекарственной терапии [7].

В настоящее время стандартного подхода иммунотерапевтического лечения меланом слизистых оболочек, в частности прямой кишки, не существует [5]. Описанная в клиническом наблюдении схема лекарственного лечения данной пациентки (ипилимуаб + ниволумаб) показала свою эффективность.

Персонализированный подход в лечении пациентов с первичной меланомой прямой кишки IV стадии, осложненной распадом опухоли, может позволить улучшить результаты лечения данной категории пациентов, а хирургическое лечение на 1-м этапе с целью удаления первичной опухоли с отрицательными краями резекции позволяет пациентам на фоне проводимой иммунотерапии контролировать онкологический процесс.

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

- Bell P.D., Israel A.K., Dunn A.L., Liao X. Primary dedifferentiated anorectal melanoma: report of a rare case. *Int J Surg Pathol* 2019;27(8):923–8. DOI: 10.1177/1066896919857148.
- Karagas M.R., Zens M.S., Stukel T.A. et al. Pregnancy history and incidence of melanoma in women: A pooled analysis. *Cancer Causes Control* 2006;17(1):11–9. DOI: 10.1007/s10552-005-0281-y.
- Lea C.S., Holly E.A., Hartge P. et al. Reproductive risk factors for cutaneous melanoma in women: A case-control study. *Am J Epidemiol* 2007;165(5):505–13. DOI: 10.1016/j.jaad.2015.11.014.
- Jensen C., Kin C. Black is the new black: Prolapsing primary anorectal melanoma. *Dig Dis Sci* 2017;62(11):2991–3. DOI: 10.1007/s10620-017-4527-9.
- Postow M.A., Hamid O., Carvajal R.D. Mucosal melanoma: Pathogenesis, clinical behavior and management. *Curr Oncol Rep* 2012;14(5):441–8.
- Row D., Weiser M.R. Anorectal melanoma. *Clin Colon Rectal Surg* 2009;22(2):120–6. DOI: 10.1055/s-0029-1223844.
- Heppt M.V., Roesch A., Weide B. et al. Prognostic factors and treatment outcomes in 444 patients with mucosal melanoma. *Eur J Cancer* 2017;81:36–44. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.05.014.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.Н. Гриневич / V.N. Grinevich: <https://orcid.org/0000-0003-1908-2256>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

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

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 29.04.2020. Принята к публикации: 03.06.2020.

Article submitted: 29.04.2020. Accepted for publication: 03.06.2020.