

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 обозреваются 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.

4 ^{ТОМ 9}
'19

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 Е.С. Останкова
Служба подписки и распространения
И.В. Шуграева, +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.
2019. Том 9. № 4. 1–56.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2019

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» — 80011

Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколон»

Тираж 3000 экз.

<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

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

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

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

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

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

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

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)

Денгыня 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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

Бердов Борис Александрович, д.м.н., профессор, заведующий отделением лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области клинического радиологического сектора Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (Обнинск, 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 (ESSO), Международного общества бариатрических хирургов (IFSO) (Москва, Россия)

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



Издательский дом
«АБВ-пресс»

НЕ ПРОСТО ИЗДАТЕЛЬСТВО – СООБЩЕСТВО МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

www.abvpress.ru

Г А З Е Т Ы

Онкология Сегодня
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ ОНКОЛОГОВ

Урология сегодня
специализированное издание для урологов

СОВРЕМЕННАЯ
КАРДИОЛОГИЯ
www.cardio.expert

НЕВРОЛОГИЯ
СЕГОДНЯ | СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ГАЗЕТА
ДЛЯ НЕВРОЛОГОВ

ПЕДИАТРИЯ
СЕГОДНЯ | СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ГАЗЕТА
ДЛЯ ПЕДИАТРОВ

Акушерство
и гинекология **сегодня**
www.abvpress.ru

Ж У Р Н А Л Ы

ОНКОУРОЛОГИЯ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**Опухоли ГОЛОВЫ
и ШЕИ**
ежеквартальный
научно-практический
рецензируемый
журнал

**Тазовая хирургия
и онкология**
ИЗДАНИЕ
для специалистов в области
диагностики и лечения
онкологических заболеваний

**ОНКО
ГЕМАТОЛОГИЯ**
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ
КЛИНИЦИСТ

УСПЕХИ
МОЛЕКУЛЯРНОЙ
ОНКОЛОГИИ
Онлайн-версия журнала
доступна по адресу:
<http://jumo.abvpress.ru/jour>

**АНДРОЛОГИЯ
и ГЕНИТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ**
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**РУССКИЙ
ЖУРНАЛ
ДЕТСКОЙ
НЕВРОЛОГИИ**
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**ОНКО
ПАТОЛОГИЯ**
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

НЕЙРОХИРУРГИЯ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОПУХОЛИ
**ЖЕНСКОЙ
РЕПРОДУКТИВНОЙ
СИСТЕМЫ**
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**Нервно-мышечные
БОЛЕЗНИ**
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**МЕДИЦИНСКИЙ
ТУРИЗМ**
ЖУРНАЛ О ДОСТИЖЕНИЯХ МИРОВОЙ МЕДИЦИНЫ
И ЛОГИСТИКЕ ЛЕЧЕНИЯ

**Российский
Биотерапевтический
Журнал**
Rossiysky Bioterapevtichesky Zhurnal
ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

реклама



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

4 VOL. 9
'19

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 E.S. Ostankova

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.
2019. Vol. 9. No. 4. 1–56.

© PH "ABV-Press", 2019

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)

Berdov Boris A., MD, PhD, Professor, Head of the Division of Radiotherapy and Surgical Treatment of Abdominal Tumors at A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center — a branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia (Obninsk, 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 Yuriy A., MD, PhD, Professor, Director of A.N. Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology, Ministry of Health of Russia; President of the Russian Association of Coloproctologists (Moscow, Russia)

Содержание

От редакции	10
-------------------	----

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

<i>Б.З. Белоцерковский, Е.Б. Гельфанд, А.О. Быков, О.А. Мамонтова, Д.Н. Проценко</i> Критерии назначения системной антимикотической терапии в хирургическом отделении реанимации и интенсивной терапии (обзор литературы)	11
---	----

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

<i>М.Ю. Федянин, Е.М. Полянская, И.А. Покатаев, А.А. Трякин, О.В. Сехина, Д.А. Чекини, Х.Х.-М. Эльснукаева, А.Н. Поляков, И.В. Сагайдак, Д.В. Подлужный, В.А. Алиев, С.С. Гордеев, Д.В. Кузьмичев, З.З. Мамедли, С.А. Тюляндин</i> Применение комбинации FOLFOXIRI у больных раком толстой кишки с изолированным нерезектабельным метастатическим поражением печени: проспективное нерандомизированное одноцентровое исследование II фазы	21
<i>О.В. Кожевникова, С.О. Никогосян, В.С. Ананьев, В.В. Кузнецов, А.З. Загаштоков</i> Непосредственные результаты комбинированных операций у больных распространенным раком яичников: опыт ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.	32
<i>А.А. Медведников, А.В. Шелехов, В.В. Дворниченко, С.М. Пленкин, С.И. Радостев</i> Качество жизни больных раком прямой кишки после хирургического лечения	37

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

<i>А.Г. Котельников, Д.В. Подлужный, И.С. Проскуряков, И.Е. Синельников, Н.Н. Петенко, Э.Р. Виришке</i> Неoadъювантная химиолучевая терапия местно-распространенного рака прямой кишки в режиме гипофракционирования (клиническое наблюдение)	43
<i>С.И. Ткачев, А.С. Абдужаппаров, В.А. Алиев, Ю.А. Барсуков, Ж.М. Мадьяров</i> Неoadъювантная химиолучевая терапия местно-распространенного рака прямой кишки в режиме гипофракционирования (клиническое наблюдение)	48

Contents

Editorial	10
-----------------	----

LITERATURE REVIEW

<i>B.Z. Belotserkovskiy, E.B. Gelfand, A.O. Bykov, O.A. Mamontova, D.N. Protsenko</i> Criteria for the administration of systemic antimicrobial therapy in surgical intensive care units (literature review).	11
--	----

ORIGINAL REPORT

<i>M. Yu. Fedyanin, E.M. Polyanskaya, I.A. Pokataev, A.A. Tryakin, O.V. Sekhina, D.A. Chekini, Kh. Kh.-M. Elsnukaeva, A.N. Polyakov, I.V. Sagaydak, D.V. Podluzhniy, V.A. Aliev, S.S. Gordeev, D.V. Kuzmichev, Z.Z. Mamedli, S.A. Tjulandin</i> FOLFOXIRI in patients with colon cancer and isolated non-resectable liver metastases: phase II prospective non-randomized single-center study.	21
<i>O.V. Kozhevnikova, S.O. Nikogosyan, V.S. Ananyev, V.V. Kyznetsov, A.S. Shevchuk</i> The immediate results of combined operations in patients with advanced ovarian cancer: the experience of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia	32
<i>A.A. Medvednikov, A.V. Shelekhov, V.V. Dvornichenko, S.M. Plenkin, S.I. Radostev</i> Quality of life of patients with rectal cancer after surgical treatment	37

CASE REPORT

<i>A.G. Kotelnikov, D.V. Podluzhniy, I.S. Proskuryakov, I.E. Sinelnikov, N.N. Petenko, E.R. Virshke</i> Surgical management of pancreatic and colon metastases of kidney cancer: case report and review of literature.	43
<i>S.I. Tkachev, A.S. Abduzhapparov, V.A. Aliev, Yu.A. Barsukov, J.M. Madyarov</i> Neoadjuvant chemoradiation therapy for locally advanced colorectal cancer in hypofractionation mode (case report)	48

От редакции

Многоуважаемые коллеги!

Это 2-й номер нашего журнала, который мы выпускаем под названием «Тазовая хирургия и онкология». И расширение тематики уже приносит свои плоды. Среди авторов в этом номере — коллеги, специализирующиеся на онкогинекологии, хирургии печени и поджелудочной железы, реаниматологии. И при этом все публикации в той или иной мере связаны с хирургией ободочной и прямой кишки. Онкология — очень многогранная область, и, чтобы в полной степени охватить многие ее вопросы, бывает необходимо выйти за рамки стандартных взглядов и узких профилей работы.

Хочется отметить традиционно высокое качество научных материалов, публикуемых группой авторов под руководством члена нашей редакционной коллегии М.Ю. Федянина. Проведение оригинальных исследований полностью в условиях национальной системы здравоохранения — большая ценность. Такие работы необходимы и в перспективе могут стать основой для более детальной адаптации мировых клинических рекомендаций к особенностям популяции российских пациентов и нашей медицинской практики.

Большой интерес представляет обзорный материал Б.З. Белоцерковского и соавт. Вопросы современной антимикотической терапии относительно редко рассматриваются в научной литературе, в то же время осложнения, связанные с грибковыми инфекциями, представляют большую опасность для пациентов. Данная публикация должна быть очень полезна для практикующих специалистов.

Эти материалы направляются на публикацию в преддверии 2 значимых научных событий уходящего года: Российского онкологического конгресса и Конгресса Российского общества специалистов по колоректальному раку. Мы надеемся на скорую встречу с нашими читателями, коллегами и соратниками и на то, что предстоящие научные мероприятия будут качественной площадкой для распространения современных медицинских знаний.

*Искренне Ваша,
редакционная коллегия*

Критерии назначения системной антимикотической терапии в хирургическом отделении реанимации и интенсивной терапии (обзор литературы)

Б.З. Белоцерковский, Е.Б. Гельфанд, А.О. Быков, О.А. Мамонтова, Д.Н. Проценко

Кафедра анестезиологии и реаниматологии ФДПО ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Борис Зиновьевич Белоцерковский belotserkovskii@mail.ru

Данный обзор посвящен практическим аспектам антифунгальной профилактики и терапии у хирургических пациентов. Подробно рассматриваются эпидемиология и факторы риска развития инвазивного кандидоза, приведены актуальные данные по этиологической структуре грибковых инфекций у пациентов в критических состояниях, отражены сведения по чувствительности грибов рода *Candida* к антимикотикам. Авторы обзора отмечают ограничения культуральных и некультуральных методов диагностики инвазивного кандидоза, подчеркивая важность анализа имеющихся у пациента факторов риска в сочетании с комплексной оценкой клинических и лабораторных данных для своевременного назначения адекватного антифунгального лечения. В обзоре дана краткая характеристика доступных в настоящее время антимикотиков: полиенов, триазолов и эхинокандинов, приведены доказательные данные о преимуществах анидулафунгина, не имеющего лекарственных взаимодействий и не оказывающего отрицательного влияния на функции печени и почек. В соответствии с современными международными и отечественными рекомендациями рассмотрены показания для назначения противогрибковых препаратов в отделениях реанимации хирургического профиля. Охарактеризована когорта пациентов с заболеваниями органов брюшной полости, нуждающихся в профилактическом и эмпирическом назначении антимикотиков, обоснована необходимость применения эхинокандинов для целенаправленной терапии инвазивного кандидоза.

Ключевые слова: инвазивный кандидоз, отделение реанимации и интенсивной терапии, эхинокандины, анидулафунгин

Для цитирования: Белоцерковский Б.З., Гельфанд Е.Б., Быков А.О. и др. Критерии назначения системной антимикотической терапии в хирургическом отделении реанимации и интенсивной терапии (обзор литературы). Тазовая хирургия и онкология 2019;9(4):11–20.

DOI: 10.17650/2686-9594-2019-9-4-11-20

Criteria for the administration of systemic antimicrobial therapy in surgical intensive care units (literature review)

B.Z. Belotserkovskiy, E.B. Gelfand, A.O. Bykov, O.A. Mamontova, D.N. Protsenko

Department of Anesthesiology and Intensive Care, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University,
Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

This review focuses on the practical aspects of prevention and treatment of fungal infections in surgical patients. It covers epidemiology and risk factors for invasive candidiasis, updates on the etiological structure of fungal infections in patients in critical conditions, and provides the information on drug sensitivity of *Candida* species. The authors discuss the limitations of cultural and non-cultural diagnostic methods used in invasive candidiasis, emphasizing the importance of analyzing the existing risk factors in combination with a comprehensive assessment of clinical and laboratory data for timely initiation of adequate antifungal therapy. The review provides a brief description of currently available antimicrobials, including polyenes, triazoles, and echinocandins. It also describes the benefits of anidulafungin, which does not interact with other drugs and has no negative effect on the liver and kidney. The article also covers indications for antifungal agents in surgical intensive care units in accordance with international and Russian guidelines. A cohort of patients with abdominal diseases requiring preventive and empirical treatment with antimicrobials is described. In additions to that, the manuscript contains a rationale for the use of echinocandins in targeted therapy of invasive candidiasis.

Key words: invasive candidiasis, intensive care unit, echinocandins, anidulafungin

For citation: Belotserkovskiy B.Z., Gelfand E.B., Bykov A.O. et al. Criteria for the administration of systemic antimicrobial therapy in surgical intensive care units (literature review). Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology 2019;9(4):11–20.

Инвазивный кандидоз в отделении реанимации и интенсивной терапии: распространенность, факторы риска, этиология, клиническое значение

Частота развития инвазивного кандидоза у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) в 10–20 раз выше, чем в отделениях общего профиля [1–3], и составляет от 0,3 до 10 % (в среднем 0,7 %) в зависимости от специализации отделения [4]. Инвазивные грибковые инфекции у пациентов хирургических ОРИТ увеличивают продолжительность госпитализации и ухудшают результаты лечения [5, 6]. Рост заболеваемости грибковыми инфекциями в ОРИТ связан с увеличением доли иммунокомпрометированных и пожилых пациентов, широким применением инвазивных методик и приспособлений (катетеры, искусственная вентиляция легких (ИВЛ), заместительная почечная терапия и т. д.) [7].

К наиболее значимым факторам риска развития инвазивного кандидоза относят операции на органах брюшной полости, перитонит, операции на мочевыводящих путях у пациентов с кандидурией, ожоги, использование антибиотиков широкого спектра действия, наличие центрального венозного катетера и прочих инвазивных приспособлений, парентеральное питание, многократные гемотрансфузии, продолжительную ИВЛ, проведение заместительной почечной терапии, длительное пребывание в ОРИТ, обширные травмы, почечную недостаточность, иммуносупрессию, сахарный диабет, высокую тяжесть состояния, а также колонизацию грибами рода *Candida* [8–12].

Раннюю диагностику затрудняет неспецифичность симптомов, зачастую неотличимых от проявлений бактериальных инфекций, а также недостаточная чувстви-

тельность доступных диагностических методов. По данным международного исследования EPICII, выполненного в 2007 г. (9,3 % пациентов были включены в исследование в РФ), на долю грибов приходилось около 20 % всех возбудителей, выделенных от пациентов ОРИТ. *Candida* spp. были самым распространенным возбудителем грибковых инфекций – к этому роду относились 88 % выделенных от пациентов ОРИТ грибов [2].

Группа С. В. Яковлева изучила этиологию нозокомальных инфекций в лечебных учреждениях РФ. Исследование было выполнено в 2013 г., в нем приняли участие 32 медицинских центра из 32 городов. Доля *Candida* spp. в микробиологическом спектре нозокомальных инфекций составила 8,6 % [13].

Атрибутивная летальность при грибковых инфекциях, по данным разных авторов, весьма высока и достигает 49–71 %, что не в последнюю очередь связано с задержкой назначения адекватной терапии [14–16].

В последние годы все большее место в этиологическом спектре грибковых инфекций занимают виды *Candida* не-*albicans*, наиболее часто – *C. parapsilosis*, *C. glabrata* и *C. tropicalis* [8–11, 17–19].

Изменение микологической структуры инвазивного кандидоза отчасти связано с селекцией менее чувствительных видов и штаммов на фоне широкого повсеместного применения флуконазола в качестве препарата для лечения и профилактики грибковых инфекций [20].

Установлено, что применение триазолов в анамнезе существенно повышает риск инфицирования *Candida* spp., устойчивыми к флуконазолу [21] (рис. 1).

Отмечено, что чувствительность кандид к триазолам несколько ниже в хирургических ОРИТ, чем в те

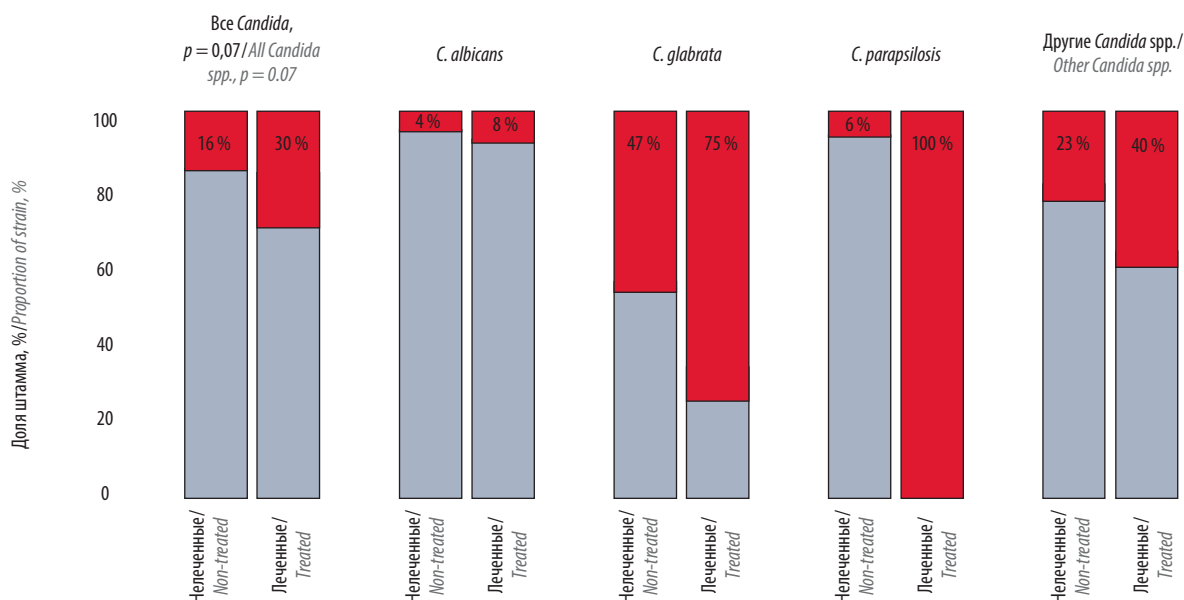


Рис. 1. Данные по устойчивости выделенных *Candida* spp. к флуконазолу in vitro, *n* = 210 [21]

Fig. 1. Results of in vitro drug susceptibility testing of isolated *Candida* spp. to fluconazole, *n* = 210 [21]

рапевтических. По данным 5-летнего проспективного исследования ARTEMIS Disk, выполненного в РФ, чувствительность к флуконазолу и вориконазолу в хирургических ОРИТ составила 76 и 83 %, а в терапевтических ОРИТ — 96 и 97 % соответственно [22].

Диагностика

Клинические проявления инвазивных микозов, к наиболее типичным из которых относят лихорадку, рефрактерную к антибиотикотерапии, синдромы полиорганной недостаточности и диссеминированного внутрисосудистого свертывания, практически не отличаются от симптомов бактериальных инфекций, а факторы риска совпадают с факторами риска инфицирования полирезистентными бактериями. Указанные обстоятельства затрудняют своевременную диагностику грибковых инфекций, что неизбежно приводит к позднему назначению необходимой терапии и ухудшает результаты лечения [23]. Чувствительность культуральных методов при инвазивных микозах достигает 70 %, однако они дают положительный ответ достаточно поздно [24–26]. Для выявления кандидемии требуется повторное взятие значительных объемов крови.

Существующие в настоящее время культуральные и некультуральные методы диагностики микозов недостаточно чувствительны и специфичны, требуют длительного времени для получения результата, причем большинство из них в настоящее время недоступны в РФ. Лабораторное подтверждение инвазивных микозов с помощью инвазивных способов ограничено глубокой локализацией очагов, высоким риском кровотечения и тяжестью состояния пациента. Серологические методы диагностики разработаны лишь для немногих микозов. В результате признаки инвазивных микозов выявляют слишком поздно, в то время как грибковые инфекции отличаются быстрым и агрессивным течением. Ключевую роль при подозрении на инвазивный микоз играет своевременное назначение адекватного антифунгального лечения, для которого необходим анализ имеющихся у пациента факторов риска в сочетании с комплексной оценкой клинических и лабораторных данных.

Противогрибковые препараты

Амфотерицин. Амфотерицин В длительное время рассматривали в качестве «золотого стандарта» препаратов для лечения инвазивных грибковых инфекций. Этот полиен связывается с эргостеролом клеточной мембраны, что приводит к нарушению ее целостности, утечке цитоплазмы и гибели грибковой клетки. К амфотерицину В чувствительны все виды грибов рода *Candida* (за исключением *C. lusitaniae* и *C. guilliermondii*), зигомицеты, аспергиллы и криптококки [27]. Резистентность к амфотерицину В развивается редко, однако в ряде случаев отмечают повышение минимальной ингибирующей концентрации (МИК)

в отношении *C. glabrata* и *C. krusei* [28]. Для снижения токсичности амфотерицина В, включая развитие острой почечной недостаточности, были разработаны его производные. Применение липидных форм характеризуется высокой микробиологической и клинической эффективностью, низким потенциалом индукции резистентности и более редким развитием нежелательных явлений, в особенности нефротоксичности [29].

Азолы. К этой группе препаратов относят итраконазол, флуконазол, вориконазол и позаконазол. Азолы угнетают синтез эргостерола клеточной мембраны. Флуконазол, в отличие от итраконазола и вориконазола, неактивен в отношении аспергилл. Зигомицеты также нечувствительны ко всем азолам, за исключением позаконазола [27]. Флуконазол является ингибитором цитохрома CYP3A4 и по этой причине обладает высоким потенциалом лекарственного взаимодействия, в особенности с иммуносупрессантами, такими как циклоспорин и такролимус. Следует отметить повышение концентрации варфарина, бензодиазепинов и фенитоина у пациентов, получающих также и флуконазол.

Вориконазол — азол II поколения с более широким по сравнению с флуконазолом спектром активности, является препаратом выбора при инвазивном аспергиллезе. Не следует назначать вориконазол при выделении резистентных к флуконазолу штаммов *Candida* spp. эмпирически в связи с наличием перекрестной резистентности. Режим введения вориконазола требует назначения нагрузочной дозы. Фармакокинетика препарата нелинейна в связи с насыщением метаболизма. Форма вориконазола для приема *per os* обладает высокой биодоступностью (>90 %) и может быть назначена пациентам с почечной недостаточностью. Вориконазол является как субстратом, так и ингибитором цитохромов системы P450 CYP2C19, CYP2C9 и CYP3A4, что приводит к повышению концентраций варфарина, бензодиазепинов, циклоспорина и такролимуса при совместном назначении с ним [30].

Эхинокандины. Это современный класс противогрибковых средств, ингибирующих синтез β -(1-3)-Д-глюкана, компонента клеточной стенки грибов. Поскольку глюкансинтаза отсутствует у млекопитающих, эхинокандины обладают благоприятным профилем безопасности. Все 3 представителя класса эхинокандинов — каспофунгин, микафунгин и анидулафунгин — назначают в виде внутривенной инфузии 1 раз в сутки.

Спектр антифунгальной активности эхинокандинов включает все виды кандид и аспергилл. Считают, что на кандиды эхинокандины действуют фунгицидно, а на аспергиллы — фунгистатически. Эхинокандины не обладают активностью в отношении зигомицет, криптококков и плесневых грибов, за исключением аспергилл [31]. Установлено, что все эхинокандины имеют низкие МИК в отношении

кандид, включая *C. glabrata* и *C. krusei*, лишь *C. parapsilosis* характеризуется повышенным значением этого показателя [31]. Эхинокандины создают терапевтические концентрации во всех тканях и биологических жидкостях, за исключением центральной нервной системы, глазного яблока и мочи. Установлено, что эхинокандины являются хорошо переносимыми и безопасными препаратами. Лишь при длительном использовании микафунгина в высоких дозах в эксперименте у крыс наблюдали развитие опухолей печени, что было отмечено в соответствующем предостережении Европейского медицинского агентства [32].

Опубликованы сообщения о различной активности эхинокандинов в отношении возбудителей грибковых инфекций, терапия которых оказалась неэффективной. V. Moudgal и соавт. определили активность анидулафунгина и микафунгина в отношении штаммов *C. parapsilosis*, последовательно выделенных от пациента, безуспешно леченного каспофунгином [33]. Авторы наблюдали рост МИК каспофунгина и микафунгина с 2 и 8 мкг/мл соответственно до 16 мкг/мл, в то время как МИК анидулафунгина практически не изменилась (1 и 2 мкг/мл). Высокое значение МИК каспофунгина и микафунгина (но не анидулафунгина!) в отношении штамма *C. parapsilosis*, выделенного от пациента с ожогами, отметили также М.А. Ghannoum и соавт. [34]. N.P. Wiederhold и соавт. сообщили, что МИК каспофунгина в отношении *C. glabrata* была повышена до 8–64 мкг/мл, в то время как МИК анидулафунгина оставалась на уровне 2–4 мкг/мл [35].

Установлено, что эхинокандины различаются по фунгицидной активности. Оказалось, что анидулафунгин в концентрации, равной МИК, вызывает гибель популяции *C. albicans* в течение 6 ч. За этот период времени действие каспофунгина в концентрации, равной 16 МИК, приводило к снижению микробного числа лишь на 2 порядка, что не соответствует критериям фунгицидности. Для достижения фунгицидного эффекта требовалась пролонгированная экспозиция каспофунгина, причем повышение концентрации препарата не приводило к усилению фунгицидного действия. Активность микафунгина зависела от особенностей штамма, для реализации его фунгицидного действия также требовалось большее по сравнению с анидулафунгином время [36].

По данным J. Cota и соавт., минимальная фунгицидная концентрация анидулафунгина была по крайней мере на 2 разведения ниже, чем минимальная фунгицидная концентрация каспофунгина, для 14 из 18 тестированных штаммов. Анидулафунгин сохранял фунгицидную активность в отношении 3 штаммов с повышенной минимальной фунгицидной концентрацией каспофунгина (≥ 64 мкг/мл). Значения МИК50 и МИК90 анидулафунгина были ниже таковых каспофунгина для всех изолятов [37].

Е. Canton и соавт. отметили более раннее наступление фунгицидного действия анидулафунгина в отношении *C. krusei* по сравнению с другими эхинокандинами [38].

Эхинокандины обладают длительным постантифунгальным эффектом [39]. Е. J. Ernst и соавт., сравнив постантифунгальный эффект анидулафунгина и каспофунгина в отношении кандид и криптококков, установили, что оба эхинокандина, а также амфотерицин В, в отличие от флуконазола, проявляли постантифунгальное действие в течение не менее 12 ч при экспозиции продолжительностью 1 ч в большей или равной МИК концентрации. Постантифунгальный эффект анидулафунгина проявлялся даже при экспозиции в концентрации ниже МИК [40].

К преимуществам эхинокандинов относят их активность в отношении грибов в составе биопленок. М. J. Jacobson и соавт. установили, что МИК90 анидулафунгина в отношении *Candida* в составе биопленки была даже ниже, чем МИК90 в отношении планктонной формы ($\leq 0,03$ и $0,125$ мкг/мл соответственно) [41].

Применение эхинокандинов сопряжено с немногочисленными побочными эффектами. Во время проведения продленной заместительной почечной терапии и у пациентов с почечной недостаточностью изменение режима дозирования не требуется, однако следует снижать дозу каспофунгина при умеренной и выраженной печеночной недостаточности. Наибольшим потенциалом лекарственного взаимодействия обладает каспофунгин, микафунгин в незначительной степени влияет на концентрацию лекарственных средств, метаболизируемых с участием CYP3A, в то время как для анидулафунгина не описано клинически значимых лекарственных взаимодействий. Последний эхинокандин не является ингибитором, индуктором или субстратом для системы цитохрома CYP450.

Резистентность к эхинокандинам у получавших препараты этой группы развивается крайне редко [42].

Показания для назначения противогрибковых препаратов у пациентов хирургического отделения реанимации и интенсивной терапии

Пациентам ОРИТ хирургического профиля противогрибковые препараты могут быть назначены в рамках профилактической, упреждающей, эмпирической и целенаправленной терапии (табл. 1) [43].

Профилактическую антифунгальную терапию назначают пациентам с заболеваниями или состояниями, сопровождающимися наиболее высоким риском развития инвазивного кандидоза.

Упреждающую терапию начинают при положительных результатах различных некультуральных методов или при высокой оценке по балльным системам.

Наличие симптомов инвазивного микоза без выделения возбудителя является показанием для эмпирической антифунгальной терапии.

Таблица 1. Антифунгальная терапия в отделении реанимации и интенсивной терапии
Table 1. Antifungal therapy in the intensive care unit

Терапевтическая стратегия Therapeutic strategy	Определенность диагноза Diagnosis	Факторы риска Risk factors	Клинические признаки Clinical signs	Биомаркеры Biomarkers	Микробиологическое подтверждение Microbiological confirmation
Профилактическая Preventive	Нет No	+	—	—	—
Эмпирическая Empirical	Возможен Possible	+	+	—	—
Упреждающая Proactive	Вероятен Probable	+	±	+	—
Целенаправленная Targeted	Да Yes	±	±	±	+

Целенаправленную терапию проводят при наличии микробиологического подтверждения грибковой инфекции.

Профилактическая терапия. Состояниями, сопровождающимися риском развития инвазивного кандидоза >10 % у хирургических пациентов, являются:

- повторные перфорации желудочно-кишечного тракта;
- несостоятельность анастомозов;
- инфицированный панкреонекроз;
- наличие комбинации следующих факторов: пребывание в ОРИТ >3 дней + внутривенный катетер, ИВЛ, антибиотики широкого спектра действия >3 дней (все 3) + операция на органах брюшной полости или парентеральное питание, или гемодиализ, или панкреатит, или применение системных глюкокортикостероидов либо иммуносупрессантов до ОРИТ.

Именно в этих ситуациях показано профилактическое назначение антимикотиков.

Когорта пациентов с абдоминальными хирургическими инфекциями, нуждающихся в профилактической антифунгальной терапии, охарактеризована в табл. 2.

Упреждающая терапия. Предложено несколько прогностических шкал для определения риска грибковых инфекций и показаний для упреждающей терапии [44]:

- основанные на оценке микробиологических параметров;
- основанные на оценке клинических характеристик;
- включающие оценку как микробиологических, так и клинических данных.

К методикам, основанным на оценке только микробиологических параметров, относят индекс колонизации *Candida*. Установлено, что колонизация грибами рода *Candida* является независимым фактором риска развития инвазивного кандидоза в ОРИТ и сопровождается ростом летальности у разных категорий тяжелых пациентов [45, 46]. D. Pittet и соавт. предложили использование колонизационного индекса, т.е.

отношения числа колонизированных одним и тем же штаммом *Candida* spp. локусов (кроме крови) к общему числу исследованных локусов [47]. Колонизационный индекс >0,5 со специфичностью 69 % позволяет предположить наличие кандидозной инфекции, его положительное и отрицательное прогностическое значение составляет 66 и 100 % соответственно.

Среди методик, основанных на клинических критериях, следует отметить прогностическое правило Ostrosky-Zeichner. Согласно усовершенствованному варианту этого правила [48], риск развития инвазивного кандидоза повышен у пациентов, которым проводят ИВЛ длительностью >48 ч, имеющих центральный венозный катетер и получающих антибиотики широкого спектра действия при наличии хотя бы 1 из нижеперечисленных признаков:

- полное парентеральное питание;
- диализ;
- обширное хирургическое вмешательство;
- панкреатит;
- лечение кортикостероидами или иммунодепрессантами.

Это прогностическое правило наиболее пригодно в ситуациях, когда невозможно оценить колонизацию или когда задержка назначения терапии, связанная с ожиданием результатов микробиологического исследования, может отрицательно повлиять на клинический исход [44].

Шкала *Candida*, предложенная С. Leon в 2006 г., основана на сочетании клинических и микробиологических параметров и включает такие показатели, как наличие тяжелого сепсиса (2 балла), мультилокусной колонизации (1 балл), проведение полного парентерального питания (1 балл) и хирургического вмешательства (1 балл). Оценка по шкале ≥3 балла позволяет с чувствительностью 81 % и специфичностью 74 % диагностировать инвазивный кандидоз [49, 50].

Прогностическое правило, предложенное в российских рекомендациях Н.Н. Климко и соавт., также основано на комбинации микробиологических

Таблица 2. Профиль пациента с абдоминальной хирургической инфекцией, нуждающегося в профилактическом назначении антифунгальных препаратов

Table 2. Characteristics of a patient with abdominal surgical infections requiring preventive administration of antifungals

Показатель Parameter	Характеристика Characteristics
Основное заболевание Main disease	Злокачественное новообразование, язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки, ущемленная грыжа, strangуляционная кишечная непроходимость, деструктивный панкреатит, острое нарушение мезентериального кровообращения Cancer, gastroduodenal ulcer disease, strangulated hernia, strangulation intestinal obstruction, destructive pancreatitis, acute mesenteric ischemia
Непосредственная причина абдоминального сепсиса Cause of abdominal sepsis	Повторная перфорация желудочно-кишечного тракта, несостоятельность анастомозов, инфицированный панкреонекроз (забрюшинная флегмона, панкреатогенный абсцесс, инфицированная псевдокиста), некроз кишки, наружные кишечные свищи Repeated gastrointestinal perforation, anastomosis leakage, infected pancreonecrosis (retroperitoneal phlegmon, pancreatogenic abscess, infected pseudocyst), intestinal necrosis, external intestinal fistulas
Длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии Length of stay in the intensive care unit	>3 дней >3 days
Число оперативных вмешательств Number of surgeries	>1
Проявления органной дисфункции Organ dysfunction	Дыхательная недостаточность, острая почечная недостаточность, интестинальная недостаточность Respiratory failure, acute renal failure, intestinal failure
Особенности терапии Treatment characteristics	Наличие внутривенного катетера, искусственная вентиляция легких, антибактериальная терапия препаратами широкого спектра действия, парентеральное питание, заместительная почечная терапия, глюкокортикостероиды, иммунодепрессанты Presence of an of intravenous catheter, artificial ventilation, antibacterial therapy with broad-spectrum antibiotics, parenteral nutrition, renal replacement therapy, glucocorticoids, immunosuppressive agents

и клинических признаков. Согласно этому правилу риск развития инвазивного кандидоза повышен при сочетании колонизации *Candida* spp. ≥ 2 нестерильных в норме локусов с ≥ 2 дополнительными факторами риска:

- внутривенный катетер;
- хирургическое вмешательство на органах брюшной полости;
- выраженный мукозит;
- полное парентеральное питание;
- терапия кортикостероидами или иммунодепрессантами [51].

М. Bassetti и соавт. предлагают начинать антифунгальную терапию пациентам, находящимся в стационаре >7 дней, получающим антибиотики или имеющим центральный венозный катетер при наличии ≥ 2 дополнительных признаков (полное парентеральное питание, заместительная почечная терапия, обширная операция, панкреатит, применение глюкокортикостероидов, иммуносупрессия), колонизированным кандидами или при положительном тесте на β -(1-3)-D-глюкан и/или при низкой концентрации прокальцитонина плазмы [52] (рис. 2).

Эмпирическая терапия. Эмпирическую антифунгальную терапию проводят пациентам с клиническими

признаками инвазивного кандидоза до его лабораторного подтверждения. Следует учитывать, что клинические проявления инвазивного кандидоза (гипертермия, коагулопатия, полиорганная недостаточность) неспецифичны. Российские рекомендации «Диагностика

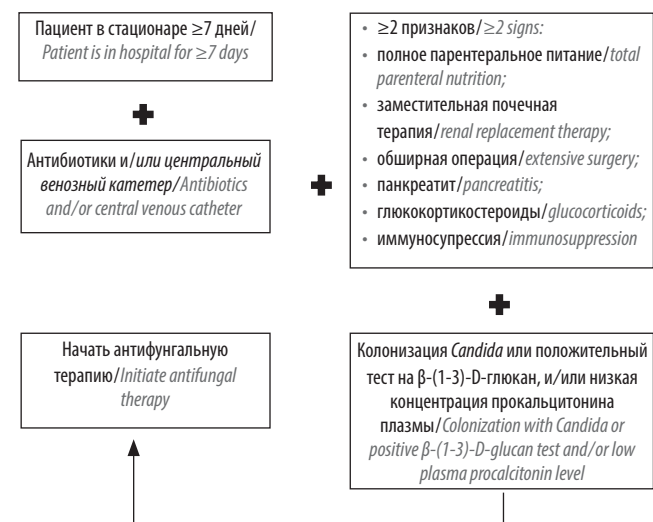


Рис. 2. Алгоритм принятия решения об эмпирической антифунгальной терапии [52]

Fig. 2. Decision making algorithm for empirical antifungal therapy [52]

и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии» 2015 г. определяют показание для эмпирической антифунгальной терапии как наличие лихорадки продолжительностью $>4-6$ сут в сочетании с ≥ 2 факторами риска развития инвазивного кандидоза (внутривенный катетер, хирургическое вмешательство на органах брюшной полости, выраженный мукозит, полное парентеральное питание, применение глюкокортикостероидов или иммуносупрессантов) [51]. Незамедлительное начало антифунгальной терапии у пациентов с сепсисом и факторами риска развития инвазивного микоза позволяет улучшить выживаемость. Установлено, что задержка назначения антимикотиков продолжительностью ≥ 12 ч после взятия крови для микробиологического исследования приводит к увеличению летальности в 2–3 раза [53].

В качестве препаратов выбора рассматривают эхинокандины (АП). Флуконазол может быть назначен лишь ограниченной когорте клинически стабильных пациентов без указания на применение триазолов в анамнезе (ВП).

В табл. 3 приведен профиль гипотетического пациента ОРИТ хирургического профиля, нуждающегося в эмпирической антифунгальной терапии.

Целенаправленная терапия. Целенаправленная терапия основана на результатах микробиологических

исследований. При выделении грибов из клинического материала следует провести достаточно затруднительный дифференциальный диагноз инфекции и колонизации. Кандидемия, кандидозный эндофталмит, эндокардит и перитонит, будучи проявлениями инвазивного кандидоза, служат абсолютными показаниями для незамедлительного назначения антимикотиков.

Выбор противогрибкового препарата для целенаправленной терапии. Современные рекомендации по лечению инвазивного кандидоза у взрослых представлены в табл. 4.

Таким образом, эхинокандины являются препаратами выбора для стартовой терапии при кандидемии и интраабдоминальном кандидозе. Продолжительность антифунгальной терапии при кандидемии должна составлять не менее 2 нед после исчезновения клинических признаков инфекции и последнего выделения *Candida* spp. из крови, в среднем от 3 до 5 нед. Продолжительность лечения увеличивают при наличии очагов диссеминации.

После завершения лечения показано наблюдение в течение не менее 2 мес для исключения поздних очагов гематогенной диссеминации, в том числе эндофталмита, остеомиелита и пр.

Российские рекомендации 2015 г. указывают на возможность деэскалации, т.е. перехода на триазолы через

Таблица 3. Профиль пациента хирургического отделения реанимации и интенсивной терапии, нуждающегося в эмпирической антифунгальной терапии

Table 3. Characteristics of a patient from a surgical intensive care unit requiring empirical antifungal therapy

Показатель Parameter	Характеристика Characteristics
Продолжительность периода гипертермии на фоне лечения антибиотиками широкого спектра действия Length of fever during treatment with broad-spectrum antibiotics	>4 дней >4 days
Наличие полиорганной недостаточности Presence of multiple organ failure	$\pm$
Наличие коагулопатии Presence of coagulopathy	$\pm$
Колонизация <i>Candida</i> spp. в норме нестерильных локусов Colonization of normally non-sterile sites with <i>Candida</i> spp.	+
Колонизационный индекс Colonization index	$>0,5$
Дополнительные факторы Additional factors	Длительность пребывания в стационаре >7 дней, искусственная вентиляция легких >48 ч, центральный венозный катетер, полное парентеральное питание, заместительная почечная терапия, обширное хирургическое вмешательство, панкреатит, лечение глюкокортикостероидами или иммунодепрессантами, выраженный мукозит Length of hospital stay >7 days, artificial ventilation >48 h, central venous catheter, complete parenteral nutrition, renal replacement therapy, extensive surgery, pancreatitis, treatment with glucocorticoids or immunosuppressive agents, severe mucositis
Диагностически значимое повышение концентрации прокальцитонина Diagnostically significant increase in the level of procalcitonin	—

Таблица 4. Рекомендации по лечению инвазивного кандидоза у взрослых [31, 32, 54]

Table 4. Guidelines for the management of invasive candidiasis in adults [31, 32, 54]

Инфекция Infection	Препараты Drugs	
	По рекомендациям Infectious Diseases Society of America (IDSA) Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA)	По рекомендациям European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) Guidelines by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
Кандидемия у пациентов без нейтропении Candidemia in patients without neutropenia	Эхинокандины или флуконазол (сильная рекомендация, высокое качество доказательств) Echinocandins or fluconazole (strong recommendation; high-quality evidence)	Эхинокандины (AI) или липосомальный амфотерицин В (BI) или флуконазол (CI) Echinocandins (AI) or liposomal amphotericin B (BI) or fluconazole (CI)
Кандидемия у пациентов с нейтропенией Candidemia in patients with neutropenia	Эхинокандины или липосомальный амфотерицин В (сильная рекомендация, среднее качество доказательств) Echinocandins or liposomal amphotericin B (strong recommendation; moderate-quality evidence)	Каспофунгин или микафунгин (AII), анидулафунгин или липосомальный амфотерицин В (BII) Caspofungin or micafungin (AII), anidulafungin or liposomal amphotericin B (BII)
Эндокардит Endocarditis	Эхинокандин или липосомальный амфотерицин В ± флуцитозин, затем флуконазол (сильная рекомендация, низкое качество доказательств) Echinocandin or liposomal amphotericin B ± flucytosine, then fluconazole (strong recommendation; low-quality evidence)	Эндокардит нативных клапанов: липосомальный амфотерицин В ± флуцитозин 6–9 нед, затем флуконазол (BII); или каспофунгин ± флуцитозин (CII). Эндокардит протезированных клапанов: в случаях, когда хирургическое лечение невыполнимо, — каспофунгин или липосомальный амфотерицин В (BIII) ± пожизненная терапия флуконазолом (CIII) Native valve endocarditis: liposomal amphotericin B ± flucytosine for 6–9 weeks, then fluconazole (BII); or caspofungin ± flucytosine (CII). Prosthetic valve endocarditis: when surgical treatment is impossible, caspofungin or liposomal amphotericin B (BIII) ± lifelong therapy with fluconazole (CIII)
Инфицирование водителя ритма, имплантируемого дефибриллятора, вспомогательного желудочкового устройства Infection of a pacemaker, implantable defibrillator, ventricular assist device	Эхинокандин или липосомальный амфотерицин В, или флуконазол минимум 2 нед после купирования кандидемии (сильная рекомендация, низкое качество доказательств) Echinocandin or liposomal amphotericin B, or fluconazole for minimum 2 weeks after candidemia clearance (strong recommendation; low-quality evidence)	Удаление устройства (AII) Removal of the device (AII)

4–7 дней лечения эхинокандинами при условии стабилизации состояния пациента и чувствительности возбудителя [51].

Выводы

Развитие грибковых инфекций у пациентов ОРИТ приводит к увеличению летальности, что во многом связано с отсроченным назначением адекватной этиотропной терапии. Своевременную диагностику грибковых инфекций затрудняет неспецифичность их клинических проявлений. В последние десятилетия

возрастает этиологическая роль микозов, вызванных возбудителями со сниженной чувствительностью к азолам. Указанные обстоятельства подчеркивают важность раннего выявления пациентов, нуждающихся в назначении профилактической, упреждающей и эмпирической терапии антифунгальными препаратами, наиболее предпочтительными из которых с позиций эффективности и безопасности на сегодняшний день являются эхинокандины. При этом предпочтительно использовать анидулафунгин в связи с отсутствием лекарственных взаимодействий и влияния на функции печени и почек.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Petri M., Konig J., Moecke H. et al. Epidemiology of invasive mycosis in ICU patients: a prospective multicenter study in 435 non-neutropenic patients. *Intensive Care Med* 1997;23:317–25.
- Vincent J., Rello J., Marshall J. et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009;302(21):2323–9.
- Bougnoux M., Kac G., Aegerter P. et al. Candidemia and candiduria in critically ill patients admitted to intensive care units in France: incidence, molecular diversity, management, and outcome. *Intensive Care Med* 2008;34:292–9.
- Kett D.H., Azoulay E., Echeverria P.M., Vincent J.L. *Candida* bloodstream infections in intensive care units: analysis of the extended prevalence of infection in intensive care unit study. *Crit Care Med* 2011;39:665–70.
- Dimopoulos G., Ntziora F., Rachiotis G. et al. *Candida albicans* versus non-*albicans* intensive care unit-acquired bloodstream infections: differences in risk factors and outcome. *Anesth Analg* 2008;106:523–9.
- Prowle J.R., Echeverri J.E., Ligabo E.V. et al. Acquired bloodstream infection in the intensive care unit: incidence and attributable mortality. *Crit Care* 2011;15:R100.
- Blot S., Dimopoulos G., Rello J. et al. Is *Candida* really a threat in the ICU? *Curr Opin Crit Care* 2008;14:600–4.
- Holley A., Dulhunty J., Blot S. et al. Temporal trends, risk factors and outcomes in *albicans* and non-*albicans* candidaemia: an international epidemiological study in four multidisciplinary intensive care units. *Int J Antimicrob Agents* 2009;33:554–7.
- Kotwal A., Biswas D., Sharma J.P. et al. An observational study on the epidemiological and mycological profile of candidemia in ICU patients. *Med Sci Monit* 2011;17:CR663–8.
- McKinnon P.S., Goff D.A., Kern J.W. et al. Temporal assessment of *Candida* risk factors in the surgical intensive care unit. *Arch Surg* 2001;136:1401–8.
- Leon C., Alvarez-Lerma F., Ruiz-Santana S. et al. Fungal colonization and/or infection in non-neutropenic critically ill patients: results of the EPCAN observational study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009;28:233–42.
- Eggimann P., Bille J., Marchetti O. Diagnosis of invasive candidiasis in the ICU. *Ann Intensive Care* 2011;1:37.
- Яковлев С.В., Суворова М.П., Белобородов В.Б. и др. Распространенность и клиническое значение нозокомиальных инфекций в лечебных учреждениях России: исследование ЭРГИНИ. *Антибиотики и химиотерапия* 2016;(61):5–6. [Yakovlev S.V., Suvorova M.P., Beloborodov V.B. et al. Prevalence and clinical significance of nosocomial infections in healthcare institutions in Russia: ERGINI study. *Antibiotiki i khimioterapiya* = Antibiotics and Chemotherapy 2016;(61):5–6. (In Russ.)].
- Falagas M.E., Apostolou K.E., Pappas V.D. Attributable mortality of candidemia: a systematic review of matched cohort and case-control studies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006;25:419–25.
- Gudlaugsson O., Gillespie S., Lee K. et al. Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited. *Clin Infect Dis* 2003;37:1172–7.
- Arendrup M.C., Sulim S., Holm A. et al. Diagnostic issues, clinical characteristics, and outcomes for patients with fungemia. *J Clin Microbiol* 2011;49:3300–8.
- Papon N., Courdavaud V., Clastre M. et al. Emerging and emerged pathogenic *Candida* species: beyond the *Candida albicans* paradigm. *PLoS Pathog* 2013;9:e1003550.
- Klimko N., Vasilyeva N., Chernenkaya T. et al. Invasive candidiasis in intensive care units: results of prospective multicenter study in Russia. *ECCMID* 2015.
- Климко Н.Н., Рубинчик В.Е., Соболев М.М. и др. Результаты проспективного многоцентрового исследования применения анидулафунгина – ЭРА (Эраксис в Российской Федерации). *Проблемы медицинской микологии* 2018;20(3):21–4. [Klimko N.N., Rubinchik V.E., Sobol M.M. et al. Results of a prospective multicenter trial evaluating the efficacy of anidulafungin – ERA (Eraxis in the Russian Federation). *Problemy meditsinskoy mikologii* = Problems in Medical Mycology 2018;20(3):21–4. (In Russ.)].
- Kullberg B.J., Verweij P.E., Akova M. et al. European expert opinion on the management of invasive candidiasis in adults. *Clin Microbiol Infect* 2011;17(Suppl 5):1–12.
- Leroy O., Gangneux J.P., Montravers P. et al. Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive *Candida* infections in critical care: a multicenter, prospective, observational study in France (2005–2006). *Crit Care Med* 2009;37(5):1612–8.
- Веселов А.В., Климко Н.Н., Кречикова О.И. и др. *In vitro* активность флуконазола и вориконазола в отношении более чем 10 000 штаммов дрожжей: результаты 5-летнего проспективного исследования ARTEMIS Disk в России. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия* 2008;10(4):345–54. [Veselov A.V., Klimko N.N., Krechikova O.I. et al. *In vitro* activity of fluconazole and voriconazole against more than 10,000 yeast strains: results of a 5-year prospective study ARTEMIS Disk in Russia. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya* = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy 2008;10(4):345–54. (In Russ.)].
- Morrell M., Fraser V.J., Kollef M.H. Delaying the empiric treatment of *Candida* bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:3640–5.
- Barnes R.A. Early diagnosis of fungal infection in immunocompromised patients. *J Antimicrob Chemother* 2008;61 (Suppl 1):i3–6.
- McMullan R., Metwally L., Coyle P.V. et al. A prospective clinical trial of a real-time polymerase chain reaction assay for the diagnosis of candidemia in nonneutropenic, critically ill adults. *Clin Infect Dis* 2008;46:890–6.
- Taur Y., Cohen N., Dubnow S. et al. Effect of antifungal therapy timing on mortality in cancer patients with candidemia. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:184–90.
- Zaragoza R., Peman J., Salavert M. et al. Multidisciplinary approach to the treatment of invasive fungal infections in adult patients. Prophylaxis, empirical, preemptive or targeted therapy, which is the best in the different hosts? *Ther Clin Risk Manag* 2008;4:1261–80.
- Kanafani Z.A., Perfect J.R. Antimicrobial resistance: resistance to antifungal agents: mechanisms and clinical impact. *Clin Infect Dis* 2008;46:120–8.
- Ellis M. New dosing strategies for liposomal amphotericin B in high-risk patients. *Clin Microbiol Infect* 2008;14(Suppl 4):55–64.
- Playford E.G., Eggimann P., Calandra T. Antifungals in the ICU. *Curr Opin Infect Dis* 2008;21:610–9.
- Pappas P.G., Kauffman C.A., Andes D.R. et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016;62(4):e1–50.
- Cornely O., Bassetti M., Calandra T. et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect* 2012;18(Suppl 7):19–37.
- Moudgal V., Little T., Boikov D., Vazquez J.A. Multiechinocandin- and multiazole-resistant *Candida parapsilosis* isolates serially obtained during therapy for prosthetic valve endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:767–9.
- Ghannoum M.A., Chen A., Buhari M. et al. Differential *in vitro* activity of anidulafungin, caspofungin and micafungin against *Candida parapsilosis* isolates recovered from a burn unit. *Clin Microbiol Infect* 2009;15:274–9.
- Wiederhold N.P., Graybill J.R., Najar L.K., Burgess D.S. *In vitro* pharmacodynamics of anidulafungin (afg) and

- casposfungin (cfg) against clinical isolates of *Candida glabrata* including strains with elevated MICs to cfg. Abstract presented at the 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Washington, December 16–19, 2005.
36. Ernst E.J., Roling E.E., Petzold C.R. et al. *In vitro* activity of micafungin (FK-463) against *Candida* spp.: microdilution, time-kill, and postantifungal-effect studies. Antimicrob Agents Chemother 2002;46:3846–53.
 37. Cota J., Carden M., Graybill J.R. et al. *In vitro* pharmacodynamics of anidulafungin and casposfungin against *Candida glabrata* isolates, including strains with decreased casposfungin susceptibility. Antimicrob Agents Chemother 2006;50:3926–8.
 38. Canton E., Peman J., Valentin A. et al. *In vitro* activities of echinocandins against *Candida krusei* determined by three methods: MIC and minimal fungicidal concentration measurements and timekill studies. Antimicrob Agents Chemother 2009;53:3108–11.
 39. Pound M.W., Townsend M.L., Drew R.H. Echinocandin pharmacodynamics: review and clinical implications. J Antimicrob Chemother 2010;65:1108–18.
 40. Ernst E.J., Klepser M.E., Pfaller M.A. Postantifungal effects of echinocandin, azole, and polyene antifungal agents against *Candida albicans* and *Cryptococcus neoformans*. Antimicrob Agents Chemother 2000;44:1108–11.
 41. Jacobson M.J., Piper K.E., Nguyen G. et al. *In vitro* activity of anidulafungin against *Candida albicans* biofilms. Antimicrob Agents Chemother 2008;52:2242–3.
 42. Dannaoui E., Desnos-Ollivier M., Garcia-Hermoso D. et al. *Candida* spp. with acquired echinocandin resistance, France, 2004–2010. Emerg Infect Dis 2012;18:86–90.
 43. Scudeller L., Viscoli C., Menichetti F. et al. An Italian consensus for invasive candidiasis management (ITALIC). Infection 2014;42:263–79.
 44. Веселов А.В. Прогностические правила для оценки риска инвазивного кандидоза у пациентов ОРИТ. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2017;19(4):296–302. [Veselov A.V. Prognostic rules for assessing the risk of invasive candidiasis in ICU patients. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy 2017;19(4):296–302. (In Russ.)].
 45. Moore E., Padiglione A., Wasiak J. et al. *Candida* in burns: risk factors and outcomes. J Burn Care Res 2010;31(2):257–63.
 46. Lahmer T., Messer M., Mayr U. et al. Fungal “colonization” is associated with increased mortality in medical intensive care unit patients with liver cirrhosis. Mycopathologia 2015;179(1–2):63–71.
 47. Pittet D., Monod M., Suter P.M. et al. *Candida* colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. Ann Surg 1994;220:751–8.
 48. Ostrosky-Zeichner L., Pappas P., Shoham S. et al. Improvement of a clinical prediction rule for clinical trials on prophylaxis for invasive candidiasis in the intensive care unit. Mycoses 2011;54:46–51.
 49. Leon C., Ruiz-Santana S., Saavedra P. et al. A bedside scoring system (“*Candida* score”) for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. Crit Care Med 2006;34:730–7.
 50. Ostrosky-Zeichner L., Kullberg B.J., Bow E.J. et al. Early treatment of candidemia in adults: a review. Med Mycol 2011;49:113–20.
 51. Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии: Российские рекомендации. Отв. ред. Н.Н. Клишко. 2-е изд. доп. и перераб. М.: Фармтек, 2015. 96 с. [Diagnosis and treatment of fungal infections in intensive care units: Russian guideline. Ed. by N.N. Klimko. 2nd edn., rev. and suppl. Moscow: Farmtek, 2015. 96 p. (In Russ.)].
 52. Bassetti M., Peghin M., Timsit J.F. The current treatment landscape: candidiasis. J Antimicrob Chemother 2016;71(Suppl 2):ii13–22.
 53. Garey K.W., Rege M., Pai M.P. et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multiinstitutional study. Clin Infect Dis 2006;43:25–31.
 54. Ullmann A., Akova M., Herbrecht R. et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: adults with haematological malignancies and after haematopoietic stem cell transplantation (HCT). Clin Microbiol Infect 2012;18(Suppl 7):S3–67.

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

Применение комбинации FOLFOXIRI у больных раком толстой кишки с изолированным нерезектабельным метастатическим поражением печени: проспективное нерандомизированное одноцентровое исследование II фазы

М.Ю. Федянин, Е.М. Полянская, И.А. Покатаев, А.А. Трякин, О.В. Сехина, Д.А. Чекини,
Х.Х.-М. Эльснукеева, А.Н. Поляков, И.В. Сагайдак, Д.В. Подлужный, В.А. Алиев, С.С. Гордеев,
Д.В. Кузьмичев, З.З. Мамедли, С.А. Тюляндин

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

Контакты: Михаил Юрьевич Федянин fedianinm@mail.ru

Цель исследования — оценка частоты выполнения резекции печени при применении химиотерапии комбинацией FOLFOXIRI в популяции больных метастатическим раком толстой кишки с изолированным неоперабельным поражением печени.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое нерандомизированное проспективное исследование по оценке частоты выполнения резекции печени. Статистическая гипотеза предполагала, что показатель R0-резекций при применении химиотерапии по схеме FOLFOXIRI в общей популяции больных метастатическим раком толстой кишки составляет от 11 до 33 % (в среднем 20 %), для увеличения данного показателя до 50 % в группе пациентов с изолированным поражением печени необходимо набрать 20 больных при условии значений $\beta = 0,9$ и $\alpha = 0,05$. Были сформированы 2 группы пациентов с потенциально операбельными ($n = 20$) и неоперабельными метастазами ($n = 22$). Основным критерий эффективности — частота выполнения резекции печени в объеме R0. Вторичными критериями эффективности явились частота объективного ответа, выживаемость без прогрессирования, продолжительность жизни, переносимость терапии. Разрешалось назначение таргетной терапии в зависимости от мутационного статуса опухоли.

Результаты. Объективный ответ зарегистрирован у 32 (76 %) из 42 пациентов (в группе с потенциально операбельными метастазами — у 17 (85 %) из 20), прогрессирование — у 2 (5 %). Радикальная резекция органов с метастазами выполнена 19 (45 %) из 42 пациентов: в группе с потенциально операбельными метастазами — 15 (75 %) из 20, в группе с неоперабельными — 4 (18 %) из 22 ($p < 0,01$). При медиане продолжительности наблюдения 11 мес (диапазон продолжительности наблюдения — от 1 до 32 мес) медиана выживаемости без прогрессирования составила 10 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 8,9–11,1), медиана продолжительности жизни — 34 мес (95 % ДИ 21,3–46,7). Медиана общей выживаемости в группе пациентов с выполненной резекцией составила 34 мес против 19 мес в группе пациентов, которым метастазы не удалялись (отношение рисков 0,7; 95 % ДИ 0,01–0,70; $p = 0,02$).

Выводы. Режим FOLFOXIRI увеличивает частоту выполнения удаления метастазов при потенциально операбельных метастазах рака толстой кишки в печени, что ассоциировано с выраженным увеличением продолжительности жизни пациентов.

Ключевые слова: рак толстой кишки, метастазэктомия, резекция печени, FOLFOXIRI, химиотерапия, таргетная терапия

Для цитирования: Федянин М.Ю., Полянская Е.М., Покатаев И.А. и др. Применение комбинации FOLFOXIRI у больных раком толстой кишки с изолированным нерезектабельным метастатическим поражением печени: проспективное нерандомизированное одноцентровое исследование II фазы. Тазовая хирургия и онкология 2019;9(4):21–31.

DOI: 10.17650/2686-9594-2019-9-4-21-31

FOLFOXIRI in patients with colon cancer and isolated non-resectable liver metastases: phase II prospective non-randomized single-center study

M. Yu. Fedyanin, E. M. Polyanskaya, I. A. Pokataev, A. A. Tryakin, O. V. Sekhina, D. A. Chekini, Kh. Kh.-M. Elsnukaeva, A. N. Polyakov, I. V. Sagaydak, D. V. Podluzhnyy, V. A. Aliev, S. S. Gordeev, D. V. Kuzmichev, Z. Z. Mamedli, S. A. Tjulandin

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

Objective: to assess the frequency of liver resections in patients with metastatic colon cancer and isolated non-resectable liver metastases receiving FOLFOXIRI.

Materials and methods. In this single-center non-randomized prospective study, we assessed the frequency of liver resections. According to the statistical hypothesis, the frequency of R0-resections in patients with metastatic colon cancer receiving FOLFOXIRI is between 11 % and 33 % (mean 20 %); to increase it up to 50 % in patients with isolated metastatic lesions in the liver, we had to recruit 20 patients (with

$\beta = 0.9$ and $\alpha = 0.05$). We enrolled 20 patients with potentially resectable metastases and 22 patients with non-resectable metastases. The primary endpoint was the frequency of R0 liver resections; secondary endpoints included objective response rate, progression-free survival, overall survival, and tolerability of therapy. Patients receiving targeted therapy (according to the tumor mutation status) were also included in the study.

Results. Objective response was observed in 32 out of 42 patients (76 %) (in 17 out of 20 participants (85 %) with potentially resectable metastases), whereas progressive disease was registered in 2 patients (5 %). Radical resection of organs affected by metastasis was performed in 19 out of 42 patients (45 %): 15 out of 20 (75 %) in the group with potentially resectable metastases and 4 out of 22 (18 %) in the group with non-resectable metastasis ($p < 0.01$). At a median follow-up of 11 months (range: 1–32 months), median progression-free survival was 10 months (95 % confidence interval (CI) 8.9–11.1), while median length of life was 34 months (95 % CI 21.3–46.7). Median overall survival was 34 months in patients that had undergone metastasectomy vs 19 months in patients that had no metastasectomy (hazard ratio 0.7; 95 % CI 0.01–0.70; $p = 0.02$).

Conclusions. FOLFOXIRI increased the frequency of metastasectomy in patients with potentially resectable liver metastases from colon cancer, which was associated with a pronounced increase in the length of life.

Key words: colon cancer, metastasectomy, liver resection, FOLFOXIRI, chemotherapy, targeted therapy

For citation: Fedyanin M. Yu., Polyanskaya E. M., Pokataev I. A. et al. FOLFOXIRI in patients with colon cancer and isolated non-resectable liver metastases: phase II prospective non-randomized single-center study. Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology 2019;9(4):21–31.

Введение

Стандартным режимом 1-й линии терапии метастатического рака толстой кишки (мРТК) являются двойные комбинации на основе фторпиримидинов с добавлением оксалиплатина или иринотекана. Одновременное применение всех 3 препаратов привело к созданию комбинации FOLFOXIRI. По результатам рандомизированных исследований III фазы, показавших увеличение частоты объективного ответа (ЧОО), выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) по сравнению с режимом FOLFIRI, режим FOLFOXIRI вошел в стандарты лечения как в комбинации с бевацизумабом, так и без него [1, 2]. Опубликованный в 2017 г. метаанализ 8 исследований, посвященный сравнению эффективности режима FOLFOXIRI со стандартными комбинациями FOLFOX или FOLFIRI, показал значимое превосходство интенсифицированного режима лечения в отношении достижения ЧОО (отношение рисков (ОР) 1,25; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,15–1,37), частоты выполнения R0-резекций органов с метастазами (ОР 1,99; 95 % ДИ 1,32–3,00), ВБП (ОР 0,73; 95 % ДИ 0,62–0,84) и ОВ (ОР 0,75; 95 % ДИ 0,63–0,90). Однако показатели ОВ взяты только из данных 4 работ [3]. Позднее были опубликованы результаты аналогичных исследований, не приведших к значимому увеличению ОВ. Так, в исследовании STEAM применение комбинации FOLFOXIRI с бевацизумабом значимо увеличило медиану ВБП (с 9,5 до 11,7 мес, ОР 0,7; 90 % ДИ 0,5–0,9; $p < 0,01$), но не ОВ (с 31 до 34 мес, $p = 0,132$) в сравнении с режимом FOLFOX с бевацизумабом. Также незначимо увеличились ЧОО и частота метастазэктомий (с 8,4 до 17,2 %) [4]. Аналогично не удалось достоверно увеличить ОВ и в исследовании Н.-J. Schmoll и соавт. [5]. В 2019 г. были представлены результаты исследования III фазы VISNU-1, в котором авторы сравнили

эффективность применения FOLFOXIRI с бевацизумабом и FOLFOX с бевацизумабом в популяции больных мРТК с неблагоприятным прогнозом (наличие более 3 циркулирующих в крови опухолевых клеток на 7 мл плазмы крови). Применение интенсифицированного режима химиотерапии привело к значимому увеличению медианы ВБП (12,4 мес против 9,2 мес, $p = 0,0004$), но не ЧОО (59 % против 52 %, $p = 0,1685$) и не медианы ОВ (21,7 мес против 17,6 мес, $p = 0,862$) [6]. При этом во всех рандомизированных исследованиях, в которых изучалась эффективность FOLFOXIRI при РТК, применение данного режима было ассоциировано с большей частотой токсических эффектов со стороны как желудочно-кишечного тракта, так и гемопоэза. По совокупности данных можно сказать, что режим FOLFOXIRI эффективнее в 1-й линии лечения, если сравнивать с иринотекансодержащим дуплетом, но не приводит к увеличению ОВ при сравнении в 1-й линии с режимом FOLFOX. А высокая токсичность ограничивает назначение данной схемы всем пациентам с мРТК.

Изолированное метастатическое поражение печени имеет место у 20–30 % больных мРТК и в большинстве случаев носит первично нерезектабельный характер. Проведение эффективной лекарственной терапии позволяет части пациентов в последующем выполнить резекцию печени, что ассоциировано со значимым увеличением продолжительности жизни вплоть до излечения у 25 % таких больных [7]. По результатам метаанализа исследований ЧОО при применяемых режимах химиотерапии прямо ассоциирована с частотой выполнения резекций печени [8], что делает обоснованным использование у данной категории больных максимально эффективных, хоть и более токсичных режимов терапии.

В связи с вышеизложенным нами было инициировано проспективное исследование по изучению

частоты выполнения резекций печени с метастазами при применении режима химиотерапии FOLFOXIRI у пациентов с потенциально операбельными или неоперабельными метастазами в печени.

Материалы и методы

Дизайн исследования, критерии включения и критерии эффективности. Проведено одноцентровое нерандомизированное проспективное исследование по оценке частоты выполнения резекций органов с метастазами. Сформированы 2 группы пациентов: с потенциально операбельными или неоперабельными метастазами РТК. Степень операбельности определяла команда хирургов-гепатологов перед началом терапии на мультидисциплинарном обсуждении.

Лекарственная терапия. Всем пациентам проводили 1-ю линию терапии режимом FOLFOXIRI, разрешалось применение таргетных препаратов (анти-EGFR антител или бевацизумаба в зависимости от мутационного статуса). Каждые 4 курса лечения оценивали резектабельность метастазов в печени, при ее достижении выполняли хирургическое лечение. После хирургического лечения обсуждали возможность назначения адъювантной химиотерапии с включением оксалиплатина и/или фторпиримидинов в зависимости от наличия послеоперационных осложнений, числа курсов системной терапии, проведенной до хирургического лечения, наличия токсических реакций после проведенной химиотерапии. Суммарная продолжительность химиотерапии, включая предоперационный этап, не превышала 6 мес.

В случае невозможности выполнения метастазэктомии и при отсутствии прогрессирования после 8–12 курсов пациента переводили на поддерживающую терапию фторпиримидинами в монорежиме или с продолжением ранее применявшихся моноклональных антител. Компьютерную томографию грудной клетки, брюшной полости с внутривенным контрастированием и/или магнитно-резонансную томографию печени с контрастированием проводили на скрининге и каждые 2 мес до прогрессирования заболевания.

Режим лекарственной терапии. FOLFOXIRI: оксалиплатин 85 мг/м² 90-минутная инфузия в 1-й день, иринотекан 165 мг/м² 90-минутная инфузия в 1-й день, кальция фолинат 200 мг/м² внутривенно (в/в) в течение 2 ч с последующей 48-часовой инфузией фторурацила 3200 мг/м² (по 1600 мг/м²/сут). Начало очередного курса — на 15-й день при уровне нейтрофилов >1500/мкл, тромбоцитов >100 000/мкл, отсутствии другой негематологической токсичности выше I степени тяжести. Первичная профилактика нейтропении препаратами гранулоцитарного колониестимулирующего фактора не проводилась, однако допускалось их применение в случае развития фебрильной нейтропении или затяжной нейтропении, приведшей к увеличению интервала между курсами терапии.

Разрешалось добавлять к химиотерапии цетуксимаб в дозе 400 мг/м² в/в 1-часовая инфузия в 1-й день, далее по 250 мг/м² еженедельно, панитумумаб 6 мг/кг в/в 1-часовая инфузия каждые 2 нед или бевацизумаб 5 мг/кг в/в 90-минутная инфузия (затем 60 и 30 мин при последующих введениях). При достижении операбельного состояния бевацизумаб отменяли за 4–6 нед от даты предполагаемого хирургического вмешательства. Выбор таргетного препарата определялся наличием его в клинике, мутационным статусом и локализацией первичной опухоли. Антиэметогенную терапию и премедикацию перед цетуксимабом проводили в соответствии со стандартными рекомендациями, также осуществляли первичную профилактику дерматологической токсичности в случае получения пациентом анти-EGFR антител.

Хирургическое лечение. При синхронном метастазировании в случае наличия симптомов со стороны первичной опухоли на 1-м этапе допускалось выполнение резекции толстой кишки с последующим началом химиотерапевтического лечения. В случае бессимптомной первичной опухоли при переводе в резектабельное состояние метастазов в печени последовательность хирургических этапов — удаление первичной опухоли и резекция печени симультанно, резекция толстой кишки на 1-м этапе, а затем резекция печени или обратная последовательность — определялась командой специалистов, включавшей хирургов-гепатологов, проктологов, анестезиолога и терапевта, на мультидисциплинарном консилиуме. Допускалось применение радиочастотной абляции во время хирургического вмешательства.

Критерии включения/исключения. Основными критериями включения в исследование явились возраст пациента ≥18 лет, подписанная форма информированного согласия, пациенты с гистологически подтвержденным мРТК с потенциально операбельными или неоперабельными метастазами в печени, которым ранее не проводилась терапия по поводу метастатического заболевания, наличие измеряемых проявлений болезни в соответствии с критериями RECIST 1.1, статус 0–1 балл по шкале ECOG, адекватное функционирование костного мозга, печени и почек. Допускалось участие в исследовании пациентов, у которых в анамнезе фигурировала адъювантная терапия, если с момента ее окончания прошло >12 мес.

Основным критерием эффективности была частота резекций органов с метастазами. Дополнительными критериями эффективности являлись ЧОО, ВБП (рассчитываемая с 1-го дня лечения до прогрессирования или смерти от любой причины либо даты последнего наблюдения), продолжительность жизни (рассчитываемая с 1-го дня лечения до смерти от любой причины или даты последнего наблюдения), шанс выполнения резекций органов с метастазами в зависимости от различных клинических факторов.

Токсичность терапии 1-й линии оценивали по шкале CTCAE 4.03. Все вышеуказанные анализы проводили с учетом всех принимавших участие в исследовании пациентов по принципу intent-to-treat (получившим хотя бы 1 введение химиотерапии).

Статистический анализ. Исходя из данных литературы, показатель R0-резекций при применении химиотерапии по схеме FOLFOXIRI в общей популяции больных мРТК составляет от 11 до 33 % (в среднем 20 %), для увеличения данного показателя до 50 % необходимо набрать 20 больных в каждую группу при условии значения $1 - \beta = 0,9$ и $\alpha = 0,05$. Учитывая наличие 2 групп, суммарное число больных должно составлять 40 человек.

Выживаемость рассчитывали по методу Каплана–Мейера. Сравнение групп больных по выживаемости проводили с помощью *log-rank*-теста, теста Breslow–Wilcoxon, Tarone–Ware или Coх-анализа в зависимости от статистической ситуации. Для переменных, отражающих различные признаки, применяли методы описательной статистики. Многофакторный анализ проводили с помощью пошагового регрессионного анализа Coх в случае изучения выживаемости или бинаминального регрессионного анализа, если речь шла об определенном событии, статистический анализ — с помощью программ статистического пакета SPSS (IBM® SPSS® Statistics v. 20).

Результаты

Характеристика пациентов. С 2012 по 2019 г. в отделении клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в исследование было включено запланированное число больных. Характеристика пациентов ($n = 42$) представлена в табл. 1. Средний возраст составил 52 года; за исключением 1 пациента, все больные имели синхронные метастазы (98 %), первичная опухоль удалена до момента начала терапии у 18 (43 %) пациентов, адъювантная химиотерапия

проведена лишь 1 пациенту в анамнезе (6 курсов режимом FOLFOX). У всех пациентов отмечалось биллобарное поражение печени метастазами, максимальный размер очагов составлял до 13 см.

У 17 (40 %) пациентов первичная опухоль локализовалась в прямой кишке. Среди этой группы больных 6 (35 %) пациентам первичная опухоль была удалена перед началом системной терапии, еще 3 пациентам в связи с местно-распространенным характером заболевания проводилась химиолучевая терапия.

Среди пациентов из группы больных с неоперабельными метастазами чаще встречались правосторонняя локализация опухоли (27,3 % против 10 %), мутация в гене *BRAF* (27,3 % против 15 %), и, следовательно, чаще назначался бевацизумаб (63,6 % против 30 %). Такие биологические характеристики опухоли были связаны, по-видимому, с более молодым возрастом и женским полом пациентов, а также определили и большее распространение болезни по печени и поражение регионарных лимфатических узлов (45,5 % против 30 %). Это, в свою очередь, приводило к невозможности удаления первичной опухоли до начала системной терапии (27,3 % против 60 %). Высокая частота определения статуса микросателлитной нестабильности в группе пациентов с неоперабельными метастазами была связана с необходимостью дальнейшего лечения при прогрессировании на последующих линиях терапии.

Характеристика системного лечения. Среднее число курсов лечения составило 7 (1–12), в группе пациентов с последующим хирургическим лечением среднее число курсов предоперационной терапии было 6 (3–12).

В группе пациентов, которым в дальнейшем была выполнена резекция печени с метастазами, адъювантная химиотерапия проведена в 13 (68 %) случаях со средним количеством курсов, равным 5 (3–9). Редукция доз адъювантной химиотерапии проведена 6 (46 %) пациентам: оксалиплатина — 4 (31 %), фторпиримидинов — 6 (46 %).

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Table 1. Patients' characteristics

Показатель Parameter	Все пациенты ($n = 42$) All patients ($n = 42$)	Пациенты с потенциально операбельными метастазами ($n = 20$) Patients with potentially resectable metastases ($n = 20$)	Пациенты с неоперабельными метастазами ($n = 22$) Patients with non-resectable metastases ($n = 22$)	p
Средний возраст (мин.—макс., σ), лет Mean age (min—max, σ), years	52 (25–73, 11)	52 (32–71,9)	48 (25–73, 12)	0,01
Пол, n (%): Gender, n (%): женский female мужской male	16 (38,0) 26 (62,0)	6 (30,0) 14 (70,0)	10 (45,5) 12 (54,5)	0,3

Продолжение табл. 1
Continuation of table 1

Показатель Parameter	Все пациенты (n = 42) All patients (n = 42)	Пациенты с потенциально операбельными метастазами (n = 20) Patients with potentially resectable metastases (n = 20)	Пациенты с неопера- бельными метастаза- ми (n = 22) Patients with non- resectable metastases (n = 22)	p
Стадия T, n (%): T stage, n (%):				
1	0	0	0	0,7
2	0	0	0	
3	25 (59,5)	11 (55,0)	14 (63,6)	
4	15 (35,7)	7 (35,0)	8 (36,4)	
нет данных no data	2 (4,8)	2 (10,0)	0	
Стадия N, n (%): N stage, n (%):				
0	5 (11,9)	5 (25,0)	0	0,02
1	16 (38,1)	6 (30,0)	10 (45,5)	
2	12 (28,6)	4 (20,0)	8 (36,4)	
нет данных no data	9 (21,4)	5 (25,0)	4 (18,2)	
Синхронные метастазы, n (%) Synchronous metastases, n (%)	41 (98,0)	19 (95,0)	22 (100)	0,5
Левосторонняя локализация первичной опухоли, n (%) Left-sided primary tumor, n (%)	34 (81,0)	18 (90,0)	16 (72,7)	0,2
Удаление первичной опухоли в анамнезе, n (%) Primary tumor was earlier removed, n (%)	18 (43,0)	12 (60,0)	6 (27,3)	0,06
Адъювантная химиотерапия в анамнезе, n (%) History of adjuvant chemotherapy, n (%)	1 (2,4)	1 (5,0)	0	0,5
Мутационный статус генов RAS, n (%): RAS mutation status, n (%):				
wtRAS	22 (52,4)	12 (60,0)	10 (45,5)	0,06
mRAS	18 (42,9)	6 (30,0)	12 (54,5)	
нет данных no data	2 (4,8)	2 (10,0)	0	
Мутационный статус гена BRAF, n (%): BRAF mutation status, n (%):				
wtBRAF	31 (73,8)	15 (75,0)	16 (72,7)	0,5
mBRAF	9 (21,4)	3 (15,0)	6 (27,3)	
нет данных no data	2 (4,8)	2 (10,0)	0	
Микросателлитная нестабильность, n (%): Microsatellite instability, n (%):				
MSS	19 (45,2)	4 (20,0)	15 (68,2)	<0,01
MSI-H	1 (2,4)	0	1 (4,5)	
нет данных no data	22 (52,4)	16 (80,0)	6 (27,3)	
Таргетный препарат, n (%): Targeted drug, n (%):				
бевацизумаб bevacizumab	19 (45,2)	5 (25,0)	14 (63,6)	0,02
анти-EGFR антитела anti-EGFR antibodies	9 (21,4)	6 (30,0)	14 (63,6)	
нет none	14 (33,3)	9 (45)	5 (22,7)	

Медиана времени начала адъювантной химиотерапии с момента хирургического лечения составила 33 (16–88) дня.

В группе пациентов, которым не удалось выполнить хирургическое удаление метастазов, 12 (52 %) из 23 больных были оставлены на поддерживающей терапии с включением фторпиримидинов и с таргетным препаратом или без него.

Вторая линия терапии была назначена 23 (55 %) больным, преимущественно режимом с включением иринотекана (15 (65 %) случаев).

Оценка эффективности. Объективный ответ зарегистрирован у 32 (76 %) из 42 пациентов (в группе с потенциально операбельными метастазами – у 17 (85 %) из 20), контроль болезни – у 40 (95 %) из 42, прогрессирование – у 2 (5 %) (табл. 2).

Радикальная резекция органов с метастазами выполнена 19 (45 %) из 42 пациентов: в группе больных с потенциально операбельными метастазами – 15 (75 %) из 20, в группе с неоперабельными – 4 (18 %) из 22 ($p < 0,01$) (табл. 3). Всем 19 больным выполнена операция в объеме R0-резекции. Лечебный патоморфоз III–IV степени описан лишь в 2 (10 %) наблюдениях, II степени – в 7 (37 %), 0–I степени – в 10 (53 %). Хирурги чаще выбирали тактику последовательного хирургического лечения – сначала операция на первичной опухоли, затем операция на печени – у 11 (58 %)

Таблица 2. Эффективность лечения

Table 2. Treatment efficacy

Эффект лечения Response to treatment	Все пациенты ($n = 42$) All patients ($n = 42$)	Пациенты с потенциально операбельными метастазами ($n = 20$) Patients with potentially resectable metastases ($n = 20$)	Пациенты с неоперабельными метастазами ($n = 22$) Patients with non-resectable metastases ($n = 22$)	p
Объективный ответ Objective response	32 (76,0)	17 (85,0)	15 (68,2)	0,4
Стабилизация Stable disease	8 (19,0)	2 (10,0)	6 (27,3)	0,2
Контроль болезни Controlled disease	40 (95,0)	19 (95,0)	21 (95,5)	1,0
Прогрессирование Progressive disease	2 (5,0)	1 (5,0)	1 (4,5)	1,0

Таблица 3. Частота резекций печени с метастазами

Table 3. Frequency of liver metastasis resections

Операции на печени Liver surgery	Все пациенты ($n = 42$) All patients ($n = 42$)	Пациенты с потенциально операбельными метастазами ($n = 20$) Patients with potentially resectable metastases ($n = 20$)	Пациенты с неоперабельными метастазами ($n = 22$) Patients with non-resectable metastases ($n = 22$)	p
Да Yes	19 (45,0)	15 (75,0)	4 (18,2)	<0,01
Нет No	23 (55,0)	5 (25,0)	18 (81,8)	

пациентов, обратная последовательность оперативного лечения применена в 3 (16 %) случаях, лишь 5 (26 %) пациентам операция выполнялась симультанно.

Регрессионный анализ факторов, указанных в табл. 1, показал, что единственным фактором, оказавшим независимое влияние на шанс выполнения метастазэктомии, явилась хирургическая оценка потенциальной операбельности очагов в печени (отношение шансов 0,08; 95 % ДИ 0,02–0,40; $p = 0,001$).

При медиане наблюдения 11 мес (от 1 до 32 мес) медиана ВБП составила 10 мес (95 % ДИ 8,9–11,1) (рис. 1), расчетная медиана продолжительности жизни – 34 мес (95 % ДИ 21,3–46,7) (рис. 2).

Группы пациентов с потенциально операбельными и неоперабельными метастазами различались по показателям как ВБП (ОР 3,2; 95 % ДИ 1,4–7,5; $p = 0,006$), так и продолжительности жизни (ОР 3,3; 95 % ДИ 0,8–13,7; $p = 0,1$) (рис. 3, 4).

Медиана ВБП в группе пациентов с резекцией органов с метастазами составила 12 мес против 7 мес в группе без резекций (ОР 0,35; 95 % ДИ 0,16–0,79; $p = 0,01$) (рис. 5). Медиана ОВ в группе пациентов с метастазэктомиями составила 34 мес против 19 мес в группе пациентов, которым метастазы не удалялись (ОР 0,07; 95 % ДИ 0,01–0,70; $p = 0,02$) (рис. 6).

При сравнении выживаемости пациентов с потенциально операбельными метастазами, которым выполнена резекция метастазов, и пациентов с неоперабельными метастазами, которым также была выполнена резекция очагов в печени, не получено различий ни в отношении ВБП (ОР 1,8; 95 % ДИ 0,4–9,2; $p = 0,4$), ни в отношении продолжительности жизни (ОР 2,8; 95 % ДИ 0,2–31,2; $p = 0,4$) (рис. 7, 8). Аналогично, если пациенты не достигли операбельности, то независимо от группы, к которой они относились на момент начала системной терапии, ВБП (ОР 2,0; 95 % ДИ 0,5–7,4; $p = 0,3$) и продолжительность жизни

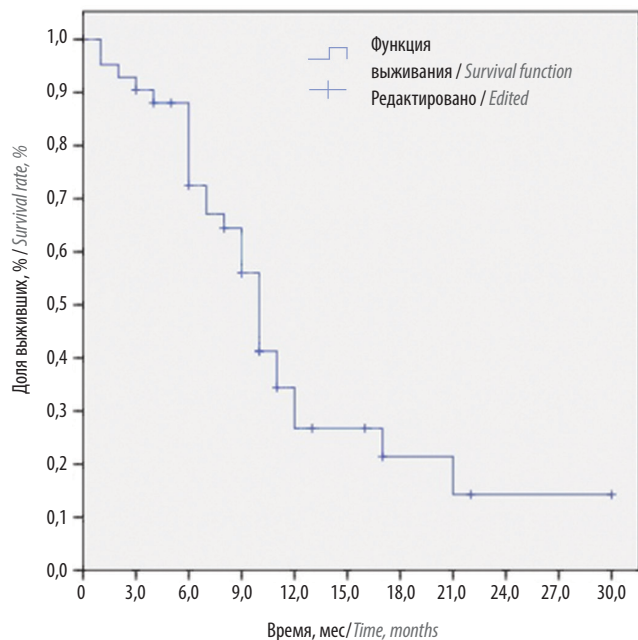


Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования

Fig. 1. Relapse-free survival

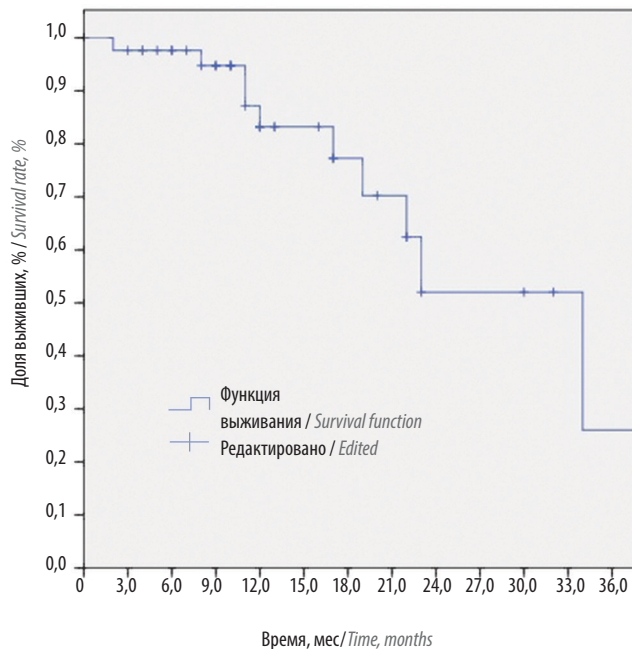


Рис. 2. Продолжительность жизни пациентов

Рис. 2. Duration of patients' life

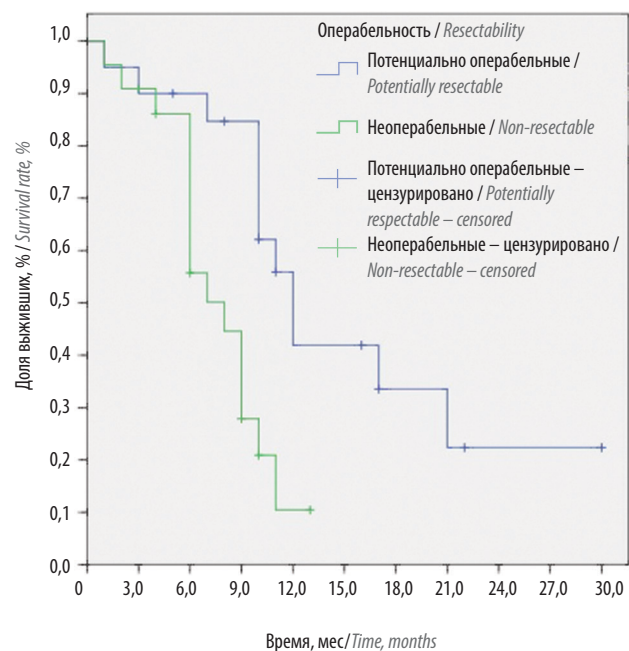


Рис. 3. Влияние операбельности метастазов на выживаемость без прогрессирования

Fig. 3. Impact of resectability on progression-free survival

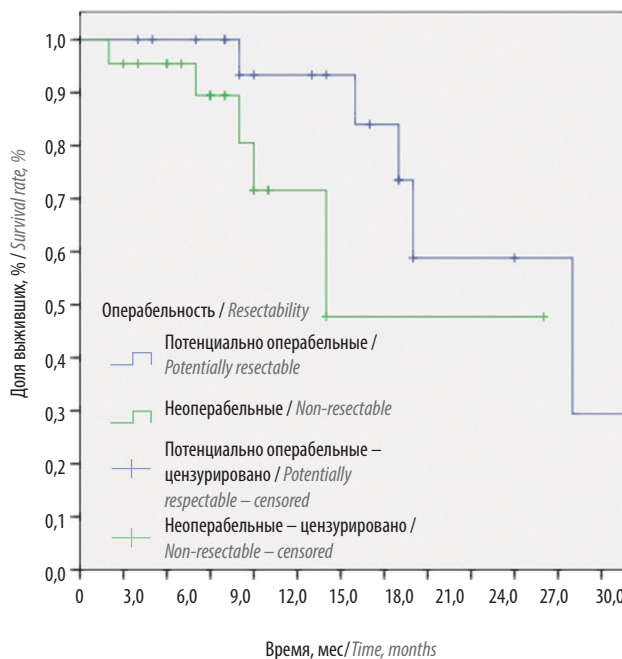


Рис. 4. Влияние операбельности метастазов на продолжительность жизни

Fig. 4. Impact of resectability on patients' life duration

таких пациентов не различались (ОР 1,8; 95 % ДИ 0,2–16,1; $p = 0,6$).

Учитывая небольшое число больных в исследовании, проведенный многофакторный регрессионный анализ клинических признаков, указанных в табл. 1, не позволил выявить факторы, значимо влияющие на продолжительность жизни. Только локализация

в опухоли в левых отделах толстой кишки (ОР 0,2; 95 % ДИ 0,05–1,10; $p = 0,07$) и выполнение резекции печени с метастазами (ОР 0,1; 95 % ДИ 0,01–1,40; $p = 0,09$) имели тенденцию к статистически значимому положительному независимому влиянию на ОВ.

Следует отметить, что редукция доз препаратов режима FOLFOXIRI значимо не влияла на показатели

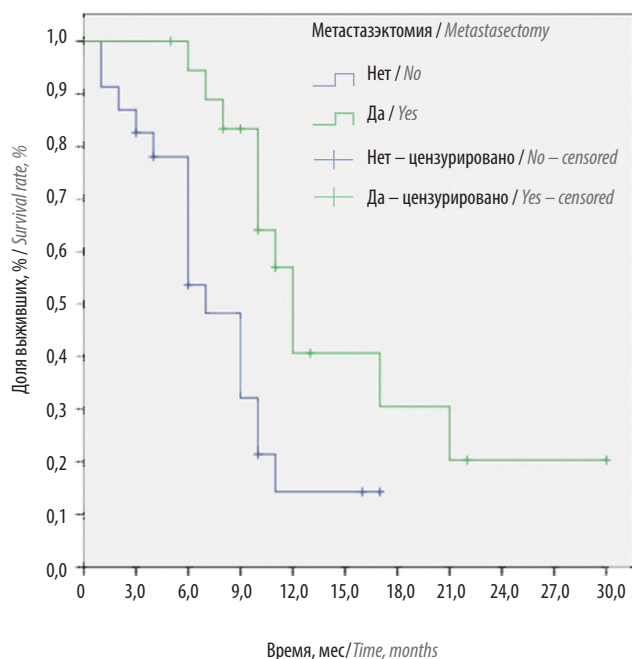


Рис. 5. Влияние резекции органов с метастазами на выживаемость без прогрессирования

Fig. 5. Effect of resection of organs with metastases on progression-free survival

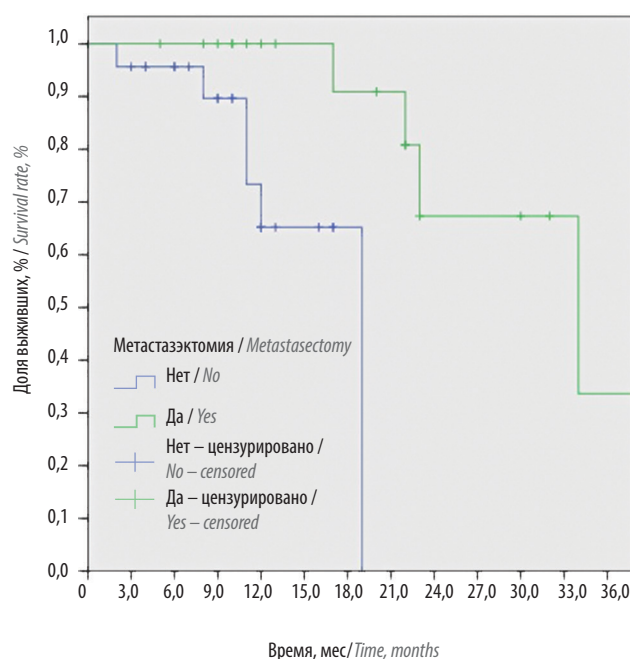


Рис. 6. Влияние резекции органов с метастазами на продолжительность жизни

Fig. 6. Effect of resection of organs with metastases on patients' life duration

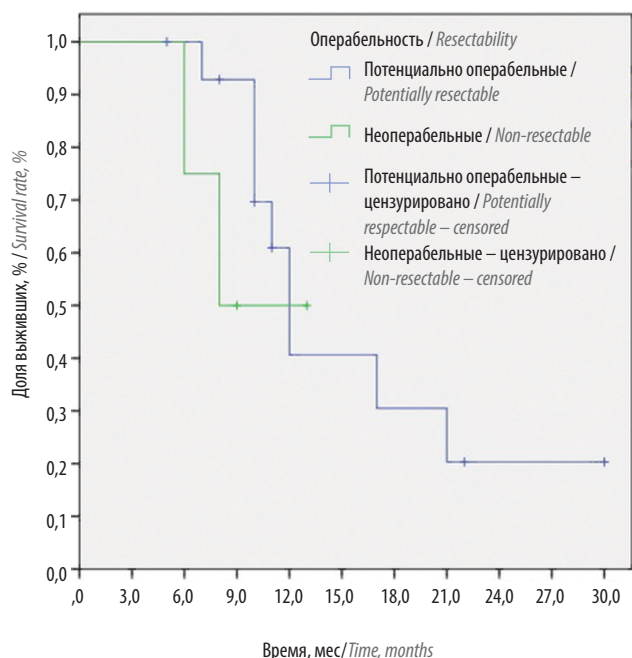


Рис. 7. Влияние операбельности на момент начала системной терапии на выживаемость без прогрессирования при выполнении метастазэктомий

Fig. 7. Impact of resectability at the moment of systemic therapy initiation on progression-free survival in patients who underwent metastasectomy

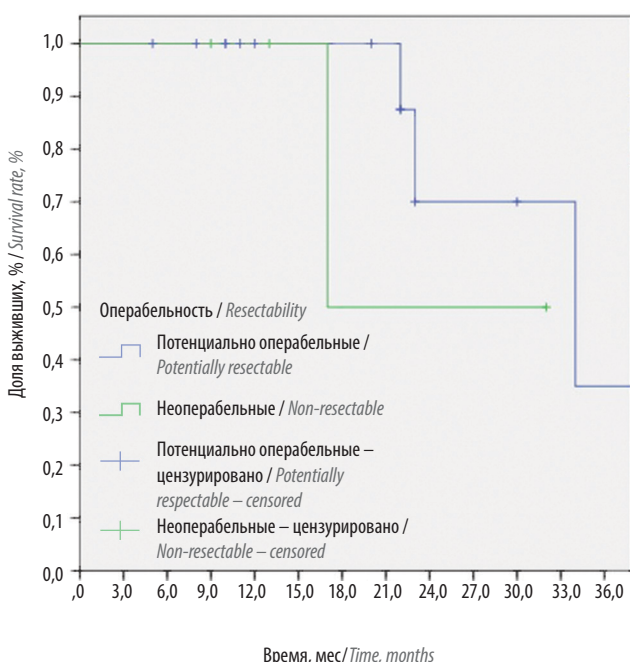


Рис. 8. Влияние операбельности на момент начала системной терапии на продолжительность жизни при выполнении метастазэктомий

Fig. 8. Impact of resectability at the moment of systemic therapy initiation on patients' life duration in patients who underwent metastasectomy

выживаемости пациентов и шанса достижения операбельности.

Оценка переносимости терапии. В процессе лечения с применением режима FOLFOXIRI редукцию доз

одного из препаратов понадобилось выполнить 25 (60 %) пациентам: иринотекана – 14 (33,3 %), оксалиплатина – 8 (19 %), фторурацила – 23 (55 %). Отсрочка в начале любого из курсов терапии

зафиксирована у 17 (41 %) больных. Назначение препаратов гранулоцитарного колониестимулирующего фактора понадобилось в 14 (33,3 %) случаях.

Нежелательные явления любой степени тяжести зарегистрированы у 86 % пациентов и чаще были ограничены I–II степенью тяжести (86 %). При этом негематологические осложнения развились у 83 % больных (III–IV степени – у 17 %) (табл. 4). Гематологические осложнения в первичной документации представлены только у 48 % пациентов.

Рассматривая спектр нежелательных явлений, следует отметить развитие осложнений, характерных для иринотекана и фторпиримидинов: астении – у 25 (59 %) больных (в рамках I–II степени тяжести), тошноты – у 16 (38 %) больных (в рамках I–II степени тяжести), диареи – у 18 (43 %) и 6 (15 %) больных (I–II и III–IV степени тяжести соответственно). Нейропатия и тромбоцитопении, характерные для оксалиплатина, описаны в рамках I–II степени тяжести у 13 (31 %) и 3 (7 %) пациентов соответственно. Дерматологическая токсичность, связанная с применением анти-EGFR антител, отмечена у 6 (14 %) пациентов, при этом III степени тяжести – только у 1 больного (см. табл. 4). Из гематологических осложнений у 10 % пациентов отмечалась анемия, при этом у 5 % – III–IV степени тяжести, нейтропения III–IV степени тяжести – у 24 %. Фебрильная нейтропения развилась лишь у 1 больного.

Обсуждение и выводы

В проведенном исследовании частота резекций органов с метастазами в общей популяции пациентов составила 23 %, при этом в группе больных с потенциально операбельными метастазами – 75 %, что соответствует нашей статистической гипотезе. В группе пациентов с неоперабельными метастазами лишь 18 % удалось выполнить хирургическое пособие, что при изолированном поражении печени достигается на таком же уровне и при применении дуплетов с анти-EGFR антителами [9].

В более ранних исследованиях по применению режима FOLFOXIRI с таргетными препаратами при изолированном поражении печени метастазами РТК ЧОО находилась на уровне 80–89 %, без уточнения к какой группе относились пациенты – с потенциально операбельными метастазами или с неоперабельными. При этом частота резекций печени не превышала 35–49 % [10–12]. В нашей работе благодаря разделению пациентов на 2 группы удалось показать, что режим FOLFOXIRI оптимально назначать только в группе больных с потенциально операбельными метастазами. Полученные данные соответствуют результатам рандомизированного исследования II фазы VOLFI, в котором авторы сравнили режимы FOLFOXIRI и FOLFOXIRI с панитумумабом при изолированном поражении печени метастазами РТК.

Таблица 4. Спектр нежелательных явлений, n (%)

Table 4. Adverse events, n (%)

Нежелательное явление Adverse event	I–II степени тяжести Grade I–II	III–IV степени тяжести Grade III–IV
Все нежелательные явления All adverse events	36 (86,0)	20 (48,0)
Негематологические явления Non-hematologic adverse events	35 (83,0)	7 (17,0)
Дерматологические осложнения Skin reactions	6 (14,0)	1 (2,0)
Астения Asthenia	25 (59,0)	–
Тошнота Nausea	16 (38,0)	–
Рвота Vomiting	6 (14,0)	–
Диарея Diarrhea	18 (43,0)	6 (14,0)
Стоматит Stomatitis	–	1 (2,0)
Нейропатия Neuropathy	13 (31,0)	–
Венозный тромбоз Venous thrombosis	1 (2,0)	2 (5,0)
Констипация Constipation	2 (5,0)	–
Гематологические осложнения Hematologic adverse events	18 (43,0)	14 (33,0)
Анемия Anemia	4 (10,0)	2 (5,0)
Тромбоцитопения Thrombocytopenia	3 (7,0)	3 (7,0)
Нейтропения Neutropenia	12 (29,0)	10 (24,0)
Фебрильная нейтропения Febrile neutropenia	–	1 (2,0)
Лихорадка Fever	1 (2,0)	–

Разделив пациентов в зависимости от степени операбельности на больных с потенциально операбельными метастазами и неоперабельными метастазами, авторы работы показали, что частота резекций печени в группе больных с потенциально операбельными метастазами при применении режима FOLFOXIRI составила 36,4 %, а при применении этого режима в комбинации

с панитумумабом — 75 % ($p = 0,05$), в группе больных с неоперабельными метастазами — 0 и 14 % соответственно ($p = 0,08$) [13]. Увеличение ЧОО и глубины ответа опухоли на лечение при терапии анти-EGFR антителами определило и увеличение частоты резекций печени при комбинации анти-EGFR антител с химиотерапией у пациентов с изолированным поражением печени метастазами РТК и в исследовании PRODIGE14-ACCORD21 — добавление цетуксимаба к режимам FOLFOX/FOLFIRI или FOLFOXIRI увеличивало частоту выполнения R0/1-резекций печени до 55,6 % в сравнении с 44,7 % при добавлении бевацизумаба ($p = 0,087$) [14]. В нашей работе только 30 % пациентов в группе больных с потенциально операбельными метастазами получали анти-EGFR антитела, при этом мы достигли аналогичных результатов резекций печени. По-видимому, здесь играет роль и опыт хирургов клиники, которые определяют степень операбельности перед началом системной терапии и на момент достижения наилучшего эффекта.

Следует отметить, что если даже изначально трактуемые как неоперабельные метастазы удавалось перевести в операбельное состояние, выживаемость таких пациентов не отличалась от таковой в группе оперированных больных с потенциально операбельными метастазами. Аналогичные результаты были получены и в исследовании VOLFI [13].

Анализ переносимости лечения не выявил никаких новых сигналов в сравнении с ранее опубликованными исследованиями по применению режима FOLF-FOXIRI при РТК. Нами отмечена возможность снижения доз препаратов в процессе терапии, что не было ассоциировано ни с уменьшением шанса достижения операбельности метастазов, ни с увеличением риска смерти. Это позволяет более смело применять данный режим в клинической практике.

Недостатками нашей работы могут являться отсутствие контрольной группы, превалирование в группе пациентов с неоперабельными метастазами больных с правосторонней локализацией опухоли и мутацией в гене *BRAF*, проведение исследования в рамках 1 клинического центра, что, возможно, определяет и более высокие показатели оценки достижения операбельности.

Тем не менее можно прийти к заключению о том, что режим FOLFOXIRI увеличивает частоту удаления метастазов при потенциально операбельных метастазах РТК в печени, что ассоциировано с выраженным увеличением продолжительности жизни пациентов при удовлетворительной переносимости лечения. При неоперабельных метастазах данный режим демонстрирует возможность их перевода в операбельное состояние, что требует дальнейшего изучения в сравнении со стандартной терапией.

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

1. Falcone A., Ricci S., Brunetti I. et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 2007;25:1670–6.
2. Loupakis F., Cremolini C., Masi G. et al. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2014;371:1609–18.
3. Marques R.P., Duarte G.S., Sterrantino C. et al. Triplet (FOLFOXIRI) versus doublet (FOLFOX or FOLFIRI) backbone chemotherapy as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017;118:54–62.
4. Hurwitz H.I., Tan B.R., Reeves J.A. et al. Phase II randomized trial of sequential or concurrent FOLFOXIRI-bevacizumab versus FOLFOX-bevacizumab for metastatic colorectal cancer (STEAM). *Oncologist* 2019;24(7):921–32.
5. Schmoll H.-J., Meinert F.M., Cygon F. et al. “CHARTA”: FOLFOX/bevacizumab vs FOLFOXIRI/bevacizumab in advanced colorectal cancer — final results, prognostic and potentially predictive factors from the randomized phase II trial of the AIO. 2017 ASCO Annual Meeting. Abstr. 3533, presented June 3, 2017.
6. Sastre J., Vieitez J.M., Gomez-Espana M.A. et al. Randomized phase III study comparing FOLFOX + bevacizumab versus folfoxiri + bevacizumab (BEV) as 1st line treatment in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) with ≥ 3 baseline circulating tumor cells (bCTCs). *J Clin Oncol* 2019;37(Suppl 15):3507.
7. Engstrand J., Nilsson H., Strömberg C. et al. Colorectal cancer liver metastases — a population-based study on incidence, management and survival. *BMC Cancer* 2018;18:78.
8. Folprecht G., Grothey A., Alberts S. et al. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. *Ann Oncol* 2005;16(8):1311–9.
9. Федянин М.Ю., Владимиров Л.Ю., Абрамова Н.А. и др. Резекция органов с метастазами при применении комбинации химиотерапии и анти-EGFR антител у больных нерезектабельным метастатическим раком толстой кишки: проспективное нерандомизированное многоцентровое исследование II фазы. *Тазовая хирургия и онкология* 2019;9(1):65–72. [Fedyanin M.Yu., Vladimirova L.Yu., Abramova N.A. et al. Metastectomy in patients with non-resectable metastatic colorectal cancer receiving chemotherapy and anti-EGFR antibodies: a prospective, non-randomized, multicenter, phase II study. *Tazovaya khirurgiya i onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology* 2019;9(1):65–72. (In Russ.)].
10. Gruenberger T., Bridgewater J., Chau I. et al. Bevacizumab plus mFOLFOX-6 or FOLFOXIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer: the OLIVIA multinational randomised phase II trial. *Ann Oncol* 2014;26:702–8.
11. Masi G., Loupakis F., Salvatore L. et al. Bevacizumab with FOLFOXIRI (irinotecan, oxaliplatin, fluorouracil, and folinate) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:845–52.
12. Fornaro L., Lonardi S., Masi G. et al. FOLFOXIRI in combination with panitumumab as first-line treatment in quadruple wild-type (*KRAS*, *NRAS*, *HRAS*,

- BRAF*) metastatic colorectal cancer patients: a phase II trial by the Gruppo Oncologico Nord Ovest (GONO). *Ann Oncol* 2013;24(8):2062–7.
13. Geissler M., Riera-Knorrenschild J., Tannapfel A. et al. mFOLFOXIRI + panitumumab versus FOLFOXIRI as first-line treatment in patients with *RAS* wild-type metastatic colorectal cancer m(CRC): a randomized phase II VOLFI trial of the AIO (AIO-KRK0109). *J Clin Oncol* 2018;36(Suppl 15):3509.
 14. Lopez-Crapez E., Adenis A., Thezenas S. et al. FOLFIRINOX plus cetuximab (CET) or bevacizumab (BEV) in patients (pts) with initially unresectable colorectal liver metastases (CRLM) with *BRAF* mutated (mut) tumors: a subgroup analysis of the UNICANCER PRODIGE 14-ACCORD 21 (METHEP2) trial. *J Clin Oncol* 2018;36(Suppl 15):3548–54.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.Ю. Федянин / M.Yu. Fedyanin: <https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>
 А.А. Трякин / A.A. Tryakin: <https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>
 С.А. Тюляндин / S.A. Tjulandin: <https://orcid.org/0000-0001-9807-2229>
 З.З. Мамедли / Z.Z. Mamedli: <https://orcid.org/0000-0002-9289-1247>
 С.С. Гордеев / S.S. Gordeev: <https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>

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.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Непосредственные результаты комбинированных операций у больных распространенным раком яичников: опыт ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

О.В. Кожевникова, С.О. Никогосян, В.С. Ананьев, В.В. Кузнецов, А.С. Шевчук

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

Контакты: Ольга Валерьевна Кожевникова dr.kozhevnikova@mail.ru

Цель исследования — оценка интра- и послеоперационных осложнений у больных, перенесших комбинированный объем хирургических вмешательств по поводу распространенного рака яичников.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включены пациентки, которым выполнены первичные или интервальные циторедуктивные операции в комбинированном объеме по поводу распространенного (III–IV стадия) рака яичников (РЯ) в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2005 по 2017 г.

Результаты. Проанализированы истории болезни 144 пациенток с РЯ III–IV стадий, которые на первичном или промежуточном этапе лечения подверглись комбинированному объему хирургического вмешательства. В 64,8 % наблюдений выполнен полный и оптимальный объем хирургического лечения. Интраоперационные осложнения отмечены в 7 % наблюдений ($n = 10$), послеоперационные осложнения — в 38,2 % наблюдений ($n = 55$). Послеоперационная летальность составила 0,7 % ($n = 1$).

Выводы. Увеличение частоты достижения полной и оптимальной циторедукции, приемлемый уровень интра- и послеоперационных осложнений подтверждают необходимость выполнения комбинированных хирургических вмешательств при распространенном РЯ. Агрессивная хирургическая тактика должна применяться только в специализированных онкологических стационарах с привлечением мультидисциплинарной команды хирургов-онкологов, анестезиологов-реаниматологов с целью улучшения как непосредственных, так и отдаленных результатов лечения распространенного РЯ.

Ключевые слова: циторедуктивные операции при раке яичников, резекция кишечника, осложнения после комбинированных операций

Для цитирования: Кожевникова О.В., Никогосян С.О., Ананьев В.С. и др. Непосредственные результаты комбинированных операций у больных распространенным раком яичников: опыт ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Тазовая хирургия и онкология 2019;9(4):32–6.

DOI: 10.17650/2686-9594-2019-9-4-32-36

The immediate results of combined operations in patients with advanced ovarian cancer: the experience of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia

O. V. Kozhevnikova, S. O. Nikogosyan, V. S. Ananyev, V. V. Kyznetsov, A. S. Shevchuk

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

Objective: to analyze intraoperative and postoperative complications in patients who underwent combination surgeries for advanced ovarian cancer.

Materials and methods. This retrospective study included patients that underwent primary or interval cytoreductive combination surgeries for advanced (grade III–IV) ovarian cancer at N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia between 2000 and 2017.

Results. We analyzed medical records of 144 patients with grade III–IV ovarian cancer who underwent combination surgery at some stage of their treatment. Almost two-thirds of patients (64.8 %) had complete or optimal volume of surgery. Intraoperative complications were registered in 7 % of patients ($n = 10$), while postoperative complications were observed in 38.2 % of cases ($n = 55$). The postoperative death rate was 0.7 % ($n = 1$).

Conclusions. Higher frequency of complete and optimal cytoreduction, as well as acceptable level of intra- and postoperative complications confirm the need for combination surgeries in patients with advanced ovarian cancer. Aggressive surgical tactics should be used only in specialized cancer hospitals with the involvement of a multidisciplinary team that includes cancer surgeons and anesthesiologists in order to improve both short-term and long-term treatment outcomes in patients with advanced ovarian cancer.

Key words: cytoreductive surgery for ovarian cancer, intestinal resection, complications after combination surgeries

For citation: Kozhevnikova O.V., Nikogosyan S.O., Ananyev V.S. et al. The immediate results of combined operations in patients with advanced ovarian cancer: the experience of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia. *Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology* 2019;9 (4):32–6.

Введение

В настоящее время, несмотря на достигнутые результаты лечения распространенного рака яичников (РЯ), смертность от этого заболевания по-прежнему остается высокой. В 70 % наблюдений опухоль переходит на соседние структуры брюшной полости. В связи с этим хирургия распространенного РЯ является актуальной с научной и практической точки зрения [1].

За последние 10–15 лет хирургия РЯ перешла на новый этап развития. Онкогинекологи стали стремиться к выполнению комбинированных хирургических вмешательств путем внедрения и усовершенствования циторедукции в мезо- и эпигастральной области. Пионерами в хирургии «верхнего этажа» брюшной полости при распространенном РЯ по праву можно считать S. Dennis и соавт. [2]. В дальнейшем многие авторы также сообщили о внедрении комбинированных операций при распространенном РЯ. В анализ M. Peiretti и соавт. было включено 259 пациенток с РЯ III–IV стадий в период с 2001 по 2008 г. Авторы сообщили, что резекция различных отделов кишечника выполнялась у 205 (77 %) больных, из них резекция ректосигмоидного отдела толстой кишки — у 148 (57 %), илеоцекальная резекция — у 17 (6 %), резекция тонкой кишки — у 15 (5 %), деперитонизация или резекция диафрагмы проводилась в 44 % случаев, резекция печени — в 4 %, у 2 % пациентов были проведены холецистэктомия и дистальная резекция поджелудочной железы, у 2 (1 %) больных — резекция желудка [3]. В тот же период времени немецкие хирурги [4] опубликовали результаты хирургического лечения 344 больных: 57 в период с 1997 по 2000 г. и 287 в период с 2004 по 2008 г. Во 2-й группе пациентам стали впервые выполнять резекцию печени (11 %), резекцию поджелудочной железы (1,1 %), холецистэктомию (3,7 %), резекцию желудка (2,1 %), резекцию малого сальника (2,1 %). Авторы отметили, что значительно увеличилось количество резекций кишечника — до 62 % по сравнению с 35 % до 2000 г.; диафрагмальная перитонэктомия до 2000 г. выполнялась лишь в 2 % случаев, тогда как с 2004 г. — в 40 %. Также возросло количество спленэктомий — с 3 до 17 %. Подводя итоги исследования, авторы отметили, что удалось снизить количество неоптимальных циторедукций до 14 % по сравнению с 35 % у больных, оперированных до 2000 г., а частота достижения полных циторедукций за счет расширения хирургических вмешательств увеличилась до 62 %. В работе P. Harter и соавт. медиана общей выживаемости при полной циторедукции составила 69 мес, что значительно отличается от медианы общей выживаемости у больных, оперированных в стандартном объеме (45 мес) [4].

В исследовании S. Wallace и соавт. [5] опубликованы сведения о том, что благодаря выполнению комбинированных операций частота достижения полной циторедукции увеличилась с 32,7 % (период с 2003 по 2006 г., $n = 202$) до 54,3 % наблюдений (период с 2007 по 2011 г., $n = 245$), а частота неоптимальной циторедукции снизилась с 20,3 до 7,3 % ($p < 0,001$). В общей группе пациенток медиана безрецидивной выживаемости увеличилась с 16 до 19 мес, а медиана общей выживаемости — с 36 до 40 мес. Медиана общей выживаемости в подгруппе пациенток с полной циторедукцией не была достигнута (период наблюдения >60 мес).

Таким образом, новый уровень хирургии у больных распространенным РЯ обусловлен в первую очередь дополнительными этапами операции: резекцией толстой и тонкой кишок, тазовой/диафрагмальной перитонэктомией, резекцией печени, резекцией поджелудочной железы, холецистэктомией, резекцией желудка. Анализ литературы подтверждает, что выполнение комбинированных циторедуктивных операций позволяет значительно улучшить как непосредственные, так и отдаленные результаты лечения пациенток с поздними стадиями РЯ [2–5].

Цель нашего исследования состоит в оценке интра- и послеоперационных осложнений у больных, перенесших комбинированный объем хирургического вмешательства по поводу распространенного РЯ.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование включены пациентки, которым выполнены первичные или интервальные циторедуктивные операции в комбинированном объеме по поводу распространенного (III–IV стадия) РЯ в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2005 по 2017 г.

В исследование не были включены больные муцинозным РЯ после аппендэктомии в рамках стандартного хирургического лечения, пациентки с синхронными и метастатическими злокачественными новообразованиями.

Основные оцениваемые параметры — интра- и послеоперационные осложнения и послеоперационная смертность после комбинированных операций у больных распространенным РЯ.

Дополнительно оценивали длительность хирургического вмешательства, объем кровопотери. Длительность нахождения в стационаре оценивали от момента госпитализации до выписки. Смертность определяли как любую смерть, возникшую в течение 90 дней после операции.

Степень послеоперационных осложнений оценивали по классификации Clavien–Dindo.

Статистический анализ проводили с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics 23.

Результаты

В ретроспективный анализ включены 144 пациентки с распространенным РЯ: 102 (64,8 %) с III стадией РЯ (из них со стадией IIIA – 3 (1,9 %), IIIB – 3 (1,9 %), IIIC – 96 (60,8 %)) и 42 (26,6 %) с IV стадией.

Гистологический тип опухоли был следующим: серозная аденокарцинома – 91,6 % ($n = 132$), эндометриодная аденокарцинома – 2,7 % ($n = 4$), муцинозная аденокарцинома – 3,4 % ($n = 5$), смешанный вариант опухоли – 2 % ($n = 3$). Большую группу составила низкодифференцированная серозная аденокарцинома – 43,7 % ($n = 63$), умеренно дифференцированная аденокарцинома – 20,8 % ($n = 30$), высокодифференцированная – 14,5 % ($n = 21$), неуточненная – 20,8 % ($n = 30$).

Мы проанализировали объемы комбинированных операций. Наиболее часто в опухолевый процесс при распространенном РЯ были вовлечены различные отделы тонкой и толстой кишки, и, как следствие, резекция того или иного отдела кишки – самый частый этап комбинированного хирургического вмешательства. В ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России 104 (72,2 %) пациентки с распространенным РЯ подверглись резекциям различных отделов кишки. Тонкая кишка резецирована в 14,6 % наблюдений ($n = 23$), аппендэктомия выполнена в 25,3 % наблюдений ($n = 40$), резекция левых отделов ободочной кишки – в 34,2 % наблюдений ($n = 54$), резекция правых отделов ободочной кишки – в 7,6 % наблюдений ($n = 12$), прямая кишка – в 17,7 % наблюдений ($n = 28$).

Другие объемы комбинированных вмешательств включали спленэктомию – 11,8 % наблюдений ($n = 20$), резекцию печени – 7,6 % ($n = 13$), резекцию мочевого пузыря – 6,5 % ($n = 11$), резекцию мочеточников – 4,1 % ($n = 7$), резекцию поджелудочной железы – 2,4 % ($n = 4$), холецистэктомию – 2,9 % ($n = 5$), резекцию желудка (дистальную субтотальную) – 1,2 % ($n = 2$). Тазовая перитонэктомия тотальная или частичная была выполнена в 81,3 % наблюдений ($n = 85$), диафрагмальная перитонэктомия или резекция диафрагмы – в 10 % ($n = 17$) (табл. 1).

Мультимодальные хирургические операции с множественными резекциями различных органов (более 2), по данным нашего анализа, выполнены в 22,7 % наблюдений ($n = 36$). Экстирпация матки с придатками, удаление большого сальника, резекция различных отделов кишки (аппендэктомия, правосторонняя гемиколэктомия, резекция перечной ободочной кишки, левосторонняя гемиколэктомия, резекция ректосигмоидного отдела кишки, резекция прямой

Таблица 1. Этапы комбинированных операций, выполненные в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2000 по 2017 г. у больных раком яичников, $n = 144$

Table 1. Stages of combinations surgeries performed in patients with ovarian cancer ($n = 144$) at N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia, between 2000 and 2017

Вмешательство Surgery	Число пациенток, n (%) Number of patients, n (%)
Спленэктомия Splenectomy	18 (12,5)
Диафрагмальная перитонэктомия/резекция Diaphragmatic peritonectomy/resection	16 (11,1)
Полная/частичная тазовая перитонэктомия Complete/partial pelvic peritonectomy	42 (29,1)
Резекция кишки: Intestinal resection:	104 (72,2)
тонкая кишка small intestine	21 (14,6)
правые отделы ободочной кишки right colon	11 (7,6)
левые отделы ободочной кишки left colon	53 (36,8)
прямая кишка rectum	27 (18,7)
Аппендэктомия Appendectomy	37 (25,7)
Резекция печени Liver resection	13 (9,0)
Резекция мочевого пузыря Bladder resection	11 (7,6)
Резекция мочеточников Resection of the ureters	5 (3,5)
Холецистэктомия Cholecystectomy	5 (3,5)
Резекция поджелудочной железы Pancreatic resection	3 (2,0)
Дистальная субтотальная резекция желудка Distal subtotal gastric resection	2 (1,4)
Резекция надпочечников Adrenal resection	2 (1,4)

кишки) для максимальной циторедукции дополнены диафрагмальной перитонэктомией (полной или частичной) в 10 случаях, резекцией селезенки в 5 случаях, резекцией мочеточников в 5 случаях, резекцией мочевого пузыря в 3 случаях, холецистэктомией в 3 случаях, резекцией хвоста поджелудочной железы в 1 случае, резекцией печени в 7 случаях, резекцией желудка в 2 случаях.

Полная циторедукция (операция без остаточной опухоли) была достигнута в 38,8 % наблюдений

($n = 56$), оптимальная циторедукция — в 26 % ($n = 38$), неоптимальная — в 34,2 % ($n = 50$) (табл. 2).

Таблица 2. Объем циторедукции у больных раком яичников III–IV стадий, $n = 144$

Table 2. Volume of cytoreductive surgery in patients with grade III–IV ovarian cancer, $n = 144$

Циторедукция Cytoreduction	Число пациенток, n (%) Number of patients, n (%)
Неоптимальная Non-optimal	50 (34,2)
Оптимальная Optimal	38 (26,0)
Полная Complete	56 (38,8)

При III стадии РЯ (PIA – PIS) у 44 (45 %) пациенток удалось добиться полной циторедукции, у 28 (28,5 %) пациенток — оптимальной. Неоптимальная циторедукция была выполнена у 30 (30,6 %) пациенток. Из 42 пациенток с РЯ IV стадии полная циторедукция была выполнена у 12 (5,07 %), оптимальная — у 10 (4,2 %), неоптимальная — у 20 (8,4 %).

Интраоперационные осложнения при комбинированных операциях отмечены у 10 (7 %) больных. Нарушение целостности капсулы селезенки имело место в 5 (3,4 %) случаях, повреждение капсулы печени — в 2 (1,4 %), ранение мочеточников — в 2 (1,4 %), ранение магистральных сосудов — в 3 (1,4 %).

Послеоперационные осложнения отмечены в 38,2 % наблюдений ($n = 55$). Самое частое осложнение — тромбоз вен нижних конечностей (13 (9 %) случаев), лимфоцеле в подвздошных областях — 9 (6,2 %) случаев, послеоперационная пневмония — 5 (3,4 %), атония мочевого пузыря — 5 (3,4 %), внутрибрюшное кровотечение — 4 (2,7 %), септические осложнения (сепсис, перитонит) — 4 (2,7 %). В 8 случаях для коррекции ранних послеоперационных осложнений потребовались повторные хирургические вмешательства. Послеоперационная летальность отмечена в 1 наблюдении, что составляет 0,7 %. Подробная характеристика послеоперационных осложнений представлена в табл. 3.

Послеоперационные осложнения по классификации Clavien–Dindo были распределены следующим образом: осложнения I степени тяжести — 12 % ($n = 19$), II степени тяжести — 18,4 % ($n = 29$), IIIA степени тяжести — 1,9 % ($n = 3$), IIIB степени тяжести — 2,5 % ($n = 4$), IVA степени тяжести — 3,8 % ($n = 6$), IVB степени тяжести — 0, V степени тяжести — 0,7 % ($n = 1$).

Средняя продолжительность проведения комбинированных хирургических вмешательств составила 240 мин (диапазон от 90 до 600 мин), средняя

Таблица 3. Послеоперационные осложнения у больных распространенным раком яичников III–IV стадий после комбинированных хирургических вмешательств, $n = 144$

Table 3. Postoperative complications in patients with grade III–IV advanced ovarian cancer after combination surgeries, $n = 144$

Послеоперационное осложнение Postoperative complications	Число пациенток, n (%) Number of patients, n (%)
Парез кишечника Intestinal paresis	3 (2,0)
Лимфоцеле Lymphocele	9 (6,2)
Пиелоктазия Pyeloectasis	3 (2,0)
Пневмония Pneumonia	5 (3,4)
Плевральный выпот Pleural effusion	4 (2,7)
Атония мочевого пузыря Bladder atony	5 (3,4)
Тромбоз вен нижних конечностей Lower limb vein thrombosis	13 (9,0)
Тромбоэмболия легочной артерии Pulmonary embolism	1 (0,7)
Межкишечный абсцесс Interintestinal abscess	1 (0,7)
Низкая тонкокишечная непроходимость (полная, частичная) Low small bowel obstruction (complete, partial)	2 (1,4)
Сепсис, перитонит Sepsis, peritonitis	4 (2,7)
Несостоятельность кишечного анастомоза Intestinal anastomosis leakage	1 (0,7)
Внутрибрюшное кровотечение Intraabdominal bleeding	4 (2,7)
Острый респираторный дистресс-синдром Acute respiratory distress syndrome	2 (2,7)
Острое нарушение мозгового кровообращения Acute stroke	2 (2,7)
Послеоперационная летальность Postoperative death rate	1 (0,7)

кровопотеря — 1570 мл (от 30 до 14500 мл). В 41,7 % ($n = 60$) наблюдений потребовалась гемотрансфузия. Среднее время пребывания в стационаре составило 27 дней.

При однофакторном анализе отмечено, что частота интраоперационных осложнений в группе больных с первичной циторедукцией составила 14 % ($n = 20$)

против 8,3 % ($n = 12$) в группе после интервальной циторедукции, частота послеоперационных осложнений – 25 % ($n = 36$) против 13,2 % ($n = 19$).

Обсуждение

Уровень послеоперационных осложнений после комбинированных хирургических вмешательств по поводу распространенного РЯ, по данным мировой литературы, составляет от 19 до 65 % [2, 3, 6, 7]. Многие авторы обсуждают [7–9] частоту несостоятельности кишечного анастомоза, которая встречается до 4,7 % наблюдений после резекции различных отделов кишки по поводу распространенного РЯ, как фактор, значительно влияющий на общую выживаемость больных. В нашем исследовании несостоятельность кишечного анастомоза отмечена в 1 наблюдении, что не позволяет проводить более детальный анализ.

Частота хирургических осложнений, требующих коррекции с помощью инвазивных методов (эндоскопических, повторных хирургических вмешательств), проведения реанимационных мероприятий, либо смерти в раннем послеоперационном периоде (степень

осложнений III–IV по классификации Clavien–Dindo) в нашем исследовании составила 8,8 %, что не превышает таковую в других цитируемых работах.

По результатам проведенного ретроспективного анализа установлено, что доля оптимальных циторедукций (R0–1) составила 64,8 %. Однако отмечен высокий уровень неоптимальных операций – 34,2 %, что требует более детального анализа факторов, препятствующих выполнению должного хирургического лечения распространенного РЯ, а также определения четких показаний и противопоказаний для выполнения комбинированных хирургических вмешательств.

Выводы

Таким образом, выполнение комбинированных вмешательств позволяет достичь оптимальной циторедукции у большинства пациенток с распространенными формами РЯ. Дальнейшее совершенствование хирургических технологий и изучение факторов, влияющих на успех операций, позволит улучшить полученные результаты.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. ESGO Ovarian Cancer Surgery Guidelines. European Society of Gynaecological Oncology, 2017. V. 2. Available at: <http://guidelines.esgo.org>.
2. Chi D.S., Eisenhauer E.L., Zivanovic O. et al. Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm. *Gynecol Oncol* 2009;114(1):26–31.
3. Peiretti M., Zanagnolo V., Aletti G.D. et al. Role of maximal primary cytoreductive surgery in patients with advanced epithelial ovarian and tubal cancer: Surgical and oncological outcomes. Single institution experience. *Gynecol Oncol* 2010;119(2):259–64. DOI: 10.1016/j.ygyno.2010.07.032.
4. Harter P., Muallem Z.M., Buhrmann C. et al. Impact of a structured quality management program on surgical outcome in primary advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2011;121(3):615–9.
5. Wallace S., Kumar A., Mc Gree M. et al. Efforts at maximal cytoreduction improve survival in ovarian cancer patients, even when complete gross resection is not feasible. *Gynecologic Oncology* 2017;145(1):21–6. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.01.029.
6. Benedetti Panici P., Di Donato V., Fischetti M. et al. Predictors of postoperative morbidity after cytoreduction for advanced ovarian cancer: Analysis and management of complications in upperabdominal surgery. *Gynecol Oncol* 2015;137(3):406–11. DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.03.043.
7. Peiretti M., Bristow R.E., Zapardiel I. et al. Rectosigmoid resection at the time of primary cytoreduction for advanced ovarian cancer. A multi-center analysis of surgical and oncological outcomes. *Gynecol Oncol* 2012;126(2):220–3. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.04.030.
8. Grimm C., Harter P., Alesina P.F. et al. The impact of type and number of bowel resections on anastomotic leakage risk in advanced ovarian cancer surgery. *Gynecol Oncol* 2017;146(3):498–503. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.06.007.
9. Bartl T., Schwameis R., Stift A. et al. Predictive and prognostic implication of bowel resections during primary cytoreductive surgery in advanced epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2018;28(9):1664–71. DOI: 10.1097/IGC.0000000000001369.

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.

Информированное согласие. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 27.09.2019. **Принята к публикации:** 29.10.2019.
Article received: 27.09.2019. **Accepted for publication:** 29.10.2019.

Качество жизни больных раком прямой кишки после хирургического лечения

А.А. Медведников^{1,2}, А.В. Шелехов¹⁻³, В.В. Дворниченко¹⁻³, С.М. Пленкин¹, С.И. Радостев¹

¹ГБУЗ «Областной онкологический диспансер»; Россия, 664035 Иркутск, ул. Фрунзе, 32;

²ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Россия, 664022 Иркутск, ул. 3-го июля, 8;

³Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России;

Россия, 664000 Иркутск, мкр. Юбилейный, 100

Контакты: Андрей Александрович Медведников bidgo@inbox.ru

Цель исследования — проанализировать функциональные результаты хирургического лечения пациентов с дистальным раком прямой кишки, а также их качество жизни в различные сроки после операции.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ пациентов ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» г. Иркутска, которым за период с 1999 по 2012 г. были выполнены брюшно-анальная резекция прямой кишки с низведением сигмовидной кишки в анальный канал и низкая внутрибрюшная резекция прямой кишки с наложением аппаратного колоанального анастомоза. Исследовали 2 группы пациентов: основную (низкая внутрибрюшная резекция прямой кишки) и контрольную (брюшно-анальная резекция прямой кишки). Сравнивали не только онкологические показатели (5-летняя выживаемость), но и качество жизни пациентов (оценка по шкалам Wexner, FIQL).

Результаты. По прошествии года 17 (25 %) пациентов контрольной группы констатировали неудовлетворительную функцию замыкательного аппарата (11–20 баллов по шкале Wexner). Также в контрольной группе после 1-го года отмечены явления инконтиненции разной степени тяжести у 63 (95 %) больных. В основной группе у 40 (45 %) пациентов из 88 переживших 1 год по данным анкетирования не выявлено значимых нарушений функции замыкательного аппарата. У остальных пациентов имелись явления недержания твердого кала или неспособность удерживать каловые массы в течение длительного времени (<10 баллов по шкале Wexner).

Выводы. Функциональные результаты и качество жизни пациентов после низких резекций прямой кишки значительно выше, чем после брюшно-анальных резекций прямой кишки.

Ключевые слова: рак прямой кишки, брюшно-анальная резекция прямой кишки, низкая передняя резекция прямой кишки, синдром низкой передней резекции прямой кишки, качество жизни

Для цитирования: Медведников А.А., Шелехов А.В., Дворниченко В.В. и др. Качество жизни больных раком прямой кишки после хирургического лечения. Тазовая хирургия и онкология 2019;9(4):37–42.

DOI: 10.17650/2686-9594-2019-9-4-37-42

Quality of life of patients with rectal cancer after surgical treatment

A.A. Medvednikov^{1,2}, A.V. Shelekhov¹⁻³, V.V. Dvornichenko¹⁻³, S.M. Plenkin¹, S.I. Radostev¹

¹Regional Oncology Dispensary; 32 Frunze St., Irkutsk 664035, Russia;

²Irkutsk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 83rd of July St., Irkutsk 664022, Russia;

³Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, a branch of the Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia; 100 Yubileyniy District, Irkutsk 664000, Russia

Objective: to analyze functional surgical outcomes in patients with distal rectal cancer and their quality of life at different time-points post-operatively.

Materials and methods. This retrospective study included all patients with rectal cancer that underwent either abdominoanal resection of the rectum (with their sigmoid colon brought down into the anal canal) or low intraabdominal resection of the rectum with the formation of a mechanical coloanal anastomosis in Irkutsk Regional Oncology Dispensary between 1999 and 2012. Study participants were divided into two groups: the experimental group included patients who had low intraabdominal resection of the rectum, whereas the control group consisted of patients who had abdominoanal resection of the rectum. We evaluated 5-year survival and patients' quality of life (using the Wexner and FIQL scales).

Results. One year postoperatively, 17 patients (25 %) from the control group had unsatisfactory sphincter function (Wexner score 11–20). Sixty-three patients from the control group (95 %) reported fecal incontinence of varying severity. In the experimental group, 40 patients out of 88 (45 %) that survived during the first year had normal sphincter function. The remaining patients had solid stool incontinence or inability to retain feces for a long time (Wexner score <10).

Conclusions. Low resections of the rectum ensured better functional outcomes and patients' quality of life than abdominoanal resections of the rectum did.

Key words: rectal cancer, abdominoanal rectal resection, lower anterior rectal resection, low anterior resection syndrome, quality of life

For citation: Medvednikov A.A., Shelekhov A.V., Dvornichenko V.V. et al. Quality of life of patients with rectal cancer after surgical treatment. Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology 2019;9(4):37–41.

Введение

История хирургии рака прямой кишки представляет собой непрерывную эволюцию хирургических пособий и технологий на протяжении многих лет, целью которой является улучшение не только онкологических результатов, но и качества жизни пациента [1].

В настоящее время все большее внимание уделяется выполнению сфинктеросохраняющих операций, позволяющих сохранить пациенту непрерывность толстой кишки, улучшая при этом качество жизни и возвращая пациента в прежнюю социальную среду. Широкое распространение получил термин «синдром низкой передней резекции прямой кишки» после сфинктеросохраняющих операций на прямой кишке. Данный синдром проявляется частыми императивными позывами к дефекации, многомоментным опорожнением и чувством неполной эвакуации, а также недержанием кала различной степени тяжести. По данным ряда авторов, данный симптомокомплекс встречается в 19–52 % случаев [2–4].

Понятие «качество жизни» сегодня прочно вошло в медицинскую терминологию и все чаще используется как в научных исследованиях, так и в клинической практике. Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения качество жизни определяется как «индивидуальное соотношение положения индивидуума в жизни общества (с учетом культуры и системы ценностей этого общества) с целями данного индивидуума, его планами, возможностями и степенью неустройства» [5].

Синдром низкой передней резекции является достаточно серьезной проблемой, с которой сталкиваются хирурги и онкологи, со множеством взаимосвязанных причин, основная из которых – удаление прямой кишки. Сфинктеросохраняющие операции в хирургии рака прямой кишки позволяют сохранить нормальный пассаж по толстой кишке и избежать формирования постоянной колостомы на передней брюшной стенке. Однако это не гарантирует адекватного качества жизни в последующем в связи с возможностью развития нарушений работы кишечника и запирающего аппарата прямой кишки, обусловленных проведенным лечением. Поэтому поиск оптимального метода лечения рака прямой кишки, а также различных способов коррекции функциональных послеоперационных нарушений является приоритетным в данное время.

Материалы и методы

За период с 1999 по 2012 г. в клиническое исследование включены 174 пациента с морфологически подтвержденными злокачественными новообразованиями прямой кишки (аденокарцинома разной степени дифференцировки), локализованными в средне- и нижеампулярном отделах.

Все пациенты были разделены на 2 группы: основную группу (ОГ) и контрольную группу (КГ). Исследуемые группы формировали после проведенного хирургического лечения. При выборе пациентов для исследования мы руководствовались следующими факторами:

- наличие морфологически подтвержденной злокачественной опухоли прямой кишки с локализацией в нижеампулярном и среднеампулярном отделе прямой кишки (расположение нижнего полюса опухоли на расстоянии не ниже 4 см от анального канала);
- полное удаление мезоректальной клетчатки с лимфаденэктомией (параректальные лимфатические узлы, узлы верхне-прямокишечных, нижебрыжеечных сосудов);
- наложение колоректального или колоанального анастомоза (применение сфинктеросохраняющих методик) без применения резервуарных технологий;
- удовлетворительная функция замыкательного (сфинктерного) аппарата до начала лечения;
- согласие пациента на участие в исследовании и собственноручное заполнение им опросников.

В ОГ ($n = 100$) были включены пациенты, которым выполнялась низкая внутрибрюшная резекция прямой кишки с формированием аппаратного колоректального анастомоза, в КГ ($n = 74$) – больные, перенесшие брюшно-анальную резекцию прямой кишки с низведением сигмовидной кишки в анальный канал. Пациенты обеих групп проходили комплексное обследование, включающее клинко-лабораторный, ультразвуковой, рентгенологический, эндоскопический и морфологический методы исследования.

Все пациенты в течение 1-го года после операции проходили контрольное обследование через каждые 3 мес. Во время прохождения контрольного обследования всем пациентам в обязательном порядке предлагали определить их уровень качества жизни до операции и после нее, а также степени социальной и трудовой реабилитации в послеоперационном

периоде. Для этого использовали Кливлендскую шкалу недержания (Wexner score) и шкалу качества жизни при недержании (Fecal Incontinence Quality of Life scale, FIQL).

Для оценки качества жизни пациентов и определения функциональной недостаточности замыкательного аппарата прямой кишки после перенесенного лечения в зависимости от степени нарушения их функции держания применяли опросник Fecal Incontinence Quality of Life. Пациенты обеих групп при контрольных осмотрах после восстановительной операции отвечали на 29 вопросов.

Оценка качества жизни при помощи опросника FIQL включает 4 показателя:

- 1) образ жизни;
- 2) переживание стресса/поведение;
- 3) депрессия/самооценка;
- 4) смущение.

Баллы ставятся для каждого показателя при ответе на вопросы:

- Q1 — субъективная оценка общего здоровья (1 балл — отличное, >5 баллов — плохое);
- Q2 — временная оценка, применимая к эпизодам недержания кала (1 балл — большая часть времени, >4 баллов — никогда);
- Q3 — количественная оценка влияния эпизодов недержания кала на общее состояние (1 балл — совершенно согласен, >4 баллов — совершенно не согласен);
- Q4 — чувствовал ли пациент себя в течение последнего месяца настолько печальным, отчаянным, потерявшим надежду, что задавался вопросом «стоит ли жить?» (1 балл — именно так, >6 баллов — вовсе нет).

Для оценки различий полученных параметрических значений в исследованных группах применяли двухвыборочный t-тест с разными дисперсиями. Достоверность различий непараметрических данных оценивали по критерию согласия (χ^2). За минимальный порог принимали $p = 0,05$. Расчет параметров эффективности предложенных методов лечения проводили в соответствии с требованиями CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials).

Результаты

Средний возраст пациентов ОГ составил $59 \pm 1,1$ года, пациентов КГ — $57,9 \pm 1,2$ года ($p = 0,501$). Распределение по полу в ОГ: женщины — 43 (43 %), мужчины — 57 (53 %); в КГ: женщины — 40 (54 %), мужчины — 34 (46 %) ($p = 0,151$). При анализе распределения пациентов по полу и возрасту нами не было выявлено достоверных различий.

Распределение по стадиям заболевания представлено в табл. 1.

Семьдесят (94,6 %) пациентов КГ и 90 (90 %) пациентов ОГ получили предоперационную лучевую терапию ($p = 0,272$).

Таблица 1. Распределение пациентов по стадиям заболевания, n
Table 1. Patients' distribution according to their disease stages, n

Стадия Stage	Основная группа Experimental group	Контрольная группа Control group
I	11	20
II	45	29
III	32	25
IV	12	0

Превентивные стомы закрыты у всех пациентов обеих групп в период 3–6 мес, поэтому помимо проведения лабораторных и инструментальных исследований у всех пациентов определялось состояние держания кала и газов. Как в ОГ, так и в КГ в течение 1-го года отмечена разная степень недержания.

Пятилетняя выживаемость больных раком прямой кишки составила 76 % в КГ и 69 % в ОГ ($p = 0,0001$). Более низкие показатели 5-летней выживаемости в ОГ связаны с наличием в ней большего числа пациентов с раком прямой кишки III и IV стадии (в КГ пациенты с IV стадией заболевания отсутствовали). Данное наблюдение указывает на то, что выполнение низкой передней резекции прямой кишки не ухудшает онкологическую выживаемость пациентов.

Число наблюдаемых пациентов после 1-го года составило 88 в ОГ и 66 в КГ, по прошествии 2 лет анкетирование прошли 79 и 62 пациентов соответственно. Через 5 лет в исследовании участвовало 69 пациентов ОГ и 56 пациентов КГ.

По прошествии 1-го года после оперативного лечения отмечено улучшение функции замыкательного аппарата в обеих группах. Однако 17 (25 %) пациентов КГ отметили неудовлетворительную функцию замыкательного аппарата (11–20 баллов по шкале Wexner), резко ограничивающую их социальную активность и требующую применения анальных тампонов. Также в группе КГ после 1-го года у 63 (85 %) пациентов наблюдались явления инконтиненции разной степени тяжести. В ОГ у 40 (45 %) пациентов из 88 переживших 1 год при заполнении опросников не выявлено значимых нарушений функции замыкательного аппарата, что повлияло на их социальную адаптацию. У остальных пациентов имелись явления недержания твердого кала или неспособность удерживать каловые массы в течение длительного времени (<10 баллов по шкале Wexner).

Достоверного различия между ОГ и КГ по числу пациентов без выраженного нарушения функции запирательного аппарата (<10 баллов по шкале Wexner) на 1-м году изучения не было выявлено ($p = 0,582$),

а при дальнейшем исследовании различия становятся достоверны ($p = 0,0001$).

Средние значения показателей шкал Wexner и FIQL в разные периоды наблюдения в ОГ и КГ представлены в табл. 2–4.

Обсуждение

При анализе результатов оценки по шкале FIQL по показателю «образ жизни» у пациентов ОГ отмечены меньшие нарушения качества жизни в сроки 6 и 12 мес после закрытия колостомы и начала пассажа каловых

Таблица 2. Показатели шкалы Wexner в разные сроки после операции у пациентов в группах

Table 2. Wexner scores at different time-points postoperatively in patients' groups

Группа Group	Сроки после операции Time-point		
	1 год 1 year postoperatively	2 года 2 years postoperatively	5 лет 5 years postoperatively
Основная Experimental	9,13	7,42	5,06
Контрольная Control	13,76	9,65	7,91
<i>p</i>	0,0001	0,0001	0,0001

Таблица 3. Показатели шкалы FIQL через 6 мес после операции

Table 3. FIQL scores 6 months postoperatively

Показатель шкалы FIQL FIQL domain	Основная группа, баллы Experimental group, score	Контрольная группа, баллы Control group, score	<i>p</i>
Образ жизни Lifestyle	2,4	2,0	0,0021
Поведение Behavior	2,1	2,0	0,029
Самооценка Self perception	2,5	2,2	0,003
Смущение Embarrassment	2,7	2,5	0,0041

Таблица 4. Показатели шкалы FIQL через 12 мес после операции

Table 4. FIQL scores 12 months postoperatively

Показатель шкалы FIQL FIQL domain	Основная группа, баллы Experimental group, score	Контрольная группа, баллы Control group, score	<i>p</i>
Образ жизни Lifestyle	3,1	2,6	0,0034
Поведение Behavior	2,8	2,6	0,0013
Самооценка Self perception	3,1	2,7	0,02
Смущение Embarrassment	3,5	2,9	0,0052

масс по толстой кишке по сравнению с пациентами КГ. Лишь к 6 мес после восстановительной операции значения показателя «образ жизни» в КГ возрастают и приближаются к таковым в ОГ. Следует отметить, что после закрытия стомы постепенно происходит улучшение показателя «образ жизни» в обеих группах: от 2,4 до 3,1 балла в ОГ и от 2,0 до 2,6 балла в КГ.

Очень важным в оценке качества жизни больных после сфинктеросохраняющих операций является показатель «переживание стресса/поведение» — он характеризует поведение человека с различной степенью фекальной инконтиненции в социальной среде и его действия в борьбе со стрессом. После восстановления целостности толстой кишки пациент сталкивается с явлениями нарушения удержания кишечного содержимого, что требует тех или иных усилий для того, чтобы пережить эту ситуацию. Наибольшее количество вопросов, позволяющих оценить этот показатель, относится к привязке пациента к туалету. При оценке показателя «переживание стресса/поведение» на всех временных отрезках явных различий в результатах между обеими группами не выявлено. При анализе было отмечено увеличение показателя «переживание стресса/поведение» с 2,1 до 2,8 балла в ОГ и 2,0 до 2,6 балла в КГ ($p = 0,0013$).

Анализ внутригрупповой динамики показателя «депрессия/самооценка» продемонстрировал ту же закономерность, что и для 2 других: более высокие значения отмечены у пациентов, которым выполнена низкая внутрибрюшная резекция прямой кишки с наложением колоректального анастомоза, нежели у пациентов после брюшно-анальной резекции с низведением, а также отмечено улучшение данного показателя с течением времени, так, в ОГ число баллов увеличилось с 2,5 до 3,1, в КГ — с 2,2 до 2,7.

При сравнении больных по шкале «стеснительность» опросника FIQL обращает на себя внимание тот факт, что средний балл в ОГ был достоверно выше, чем в КГ, в сроки 6 и 12 мес. В ОГ он увеличился с 2,7 до 3,5; в КГ — с 2,5 до 2,9.

Первые месяцы после закрытия петлевой колостомы — наиболее сложный период для пациентов обеих групп как в физическом, так и в психологическом плане. Он связан с социальной адаптацией: изменением образа жизни, сужением круга общения, что объясняется плохо контролируемой работой желудочно-кишечного тракта, самопроизвольным отхождением газов, неконтролируемой дефекацией.

Но все же качество жизни пациентов по исходу уже нескольких месяцев улучшается, что подтверждается объективными результатами — улучшением показателей по всем шкалам как в ОГ, так и в КГ. Однако следует отметить, что период адаптации протекает быстрее у пациентов после низкой внутрибрюшной резекции прямой кишки с формированием аппаратного колоректального анастомоза. На фоне улучшения функциональных результатов отмечается стабилизация психологического состояния больных, о чем свидетельствует показатель «образ жизни», в то же время во все периоды наблюдения данный показатель значимо выше в ОГ. Пациенты, которым была выполнена низкая внутрибрюшная резекция прямой кишки с формированием аппаратного колоректального анастомоза, менее подвержены депрессии и имеют более высокую самооценку. Оценка по показателю «стеснительность» показала, что пациенты ОГ чувствуют себя более уверенно, чем пациенты КГ.

Выводы

Подводя итоги, можно с уверенностью сказать, что социальная реабилитация пациентов после хирургического лечения рака прямой кишки в варианте низкой передней резекции прямой кишки происходит быстрее, чем у пациентов, перенесших брюшно-анальную резекцию, ввиду лучшей функции удержания, что подтверждается результатами оценки с использованием шкал Wexner и FIQL. Полученные данные изучения качества жизни соответствуют общемировым [6, 7].

При выполнении низкой внутрибрюшной резекции прямой кишки с формированием аппаратного колоректального анастомоза с использованием циркулярных сшивающих степлеров производится меньшая травматизация сфинктерного аппарата, чем при выполнении брюшно-анальной резекции прямой кишки с низведением сигмовидной кишки в анальный канал.

При анализе ОГ и КГ не получено достоверных различий в показателях 5-летней выживаемости, однако недостаточность анального сфинктера была более выражена в КГ. Таким образом, использование низкой передней резекции прямой кишки при хирургическом лечении рака достоверно улучшает качество жизни пациента без ущерба для радикальности и безопасности лечения.

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

1. Lange M.M., Rutten H.J., van de Velde C.J. One hundred years of curative surgery for rectal cancer: 1908–2008. *Europ J Surg Oncol* 2009;35(5):456–63.
2. Hallbook O., Sjodahl R. Surgical approaches to obtain optimal bowel function. *Semin Surg Oncol* 2000;18(3):249–58.
3. Kakodkar R., Gupta S., Nundy S. Low anterior resection with total mesorectal excision for rectal cancer: functional assessment and factors affecting outcome. *Colorectal Dis* 2006;8(8):650–6.
4. Rao G.N., Drew P. J., Lee P.W. et al. Anterior resection syndrome is secondary to sympathetic denervation. *Int J Colorectal Dis* 1996;11(5):250–8.
5. Новик А.А., Ионова Т.В. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. 2-е изд-е. Под ред. акад. РАМН Ю.Л. Шевченко. М.: ОЛМА Медиа Групп, 2007. 320 с. [Novik A.A., Ionova T.V. Evaluation of the quality of life in medicine; a guideline. 2nd edn. Ed. by academician of the Russian Academy of Medical Sciences Yu.L. Shevchenko. Moscow: OLMA Media Grupp, 2007. 320 p. (In Russ.)].
6. Tou S. Functional outcomes after low anterior resection: an important consideration. *Colorectal Dis* 2017;19(5):415–6.
7. Engel J., Kerr J., Schlesinger-Raab A. et al. Quality of life in rectal cancer patients. A four-year prospective study. *Ann Surg* 2003;238(2):203–13.

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.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Хирургическая тактика при сочетанных метастазах рака почки в толстой кишке и поджелудочной железе: клиническое наблюдение и обзор литературы

А.Г. Котельников¹, Д.В. Подлужный¹, И.С. Проскуряков¹, И.Е. Синельников^{1, 2}, Н.Н. Петенко¹, Э.Р. Виршке¹

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

²кафедра онкологии ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4

Контакты: Илья Сергеевич Проскуряков ilya19g@gmail.com

Прогрессирование рака почки может возникнуть спустя многие годы после удаления первичной опухоли и проявиться неординарно. В статье приведено описание редкого клинического наблюдения сочетанного поражения поджелудочной железы и толстой кишки поздними метастазами данной опухоли, выявленными спустя 10 лет после нефрэктомии. Пациенту было проведено хирургическое лечение в объеме правосторонней гемиколэктомии и атипичной резекции поджелудочной железы, без осложнений. При патоморфологическом исследовании в обоих органах верифицированы метастазы светлоклеточного почечно-клеточного рака. Спустя 2 года отмечено прогрессирование заболевания, по поводу которого проводилось комбинированное лечение. Пациент жив на протяжении 14 лет после вышеуказанной операции.

Ключевые слова: рак почки, метастаз, хирургия, поджелудочная железа, толстая кишка

Для цитирования: Котельников А.Г., Подлужный Д.В., Проскуряков И.С. и др. Хирургическая тактика при сочетанных метастазах рака почки в толстой кишке и поджелудочной железе: клиническое наблюдение и обзор литературы. Тазовая хирургия и онкология 2019;9(4):43–7.

DOI: 10.17650/2686-9594-2019-9-4-43-47

Surgical management of pancreatic and colon metastases of kidney cancer: case report and review of literature

A.G. Kotelnikov¹, D.V. Podluzhnyy¹, I.S. Proskuryakov¹, I.E. Sinelnikov^{1, 2}, N.N. Petenko¹, E.R. Virshke¹

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

²Department of Oncology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Build. 4, 2 Bolshaya Pirogovskaya St., 119991 Moscow, Russia

This article presents the experience of surgical management of pancreatic and colon metastases from kidney cancer, detected 10 years after nephrectomy. Atypical resection of the pancreas combined with right-sided hemicolectomy was performed. The postoperative period turned out uneventful. Histological examination showed that lesions of pancreas and colon were metastases from a clear renal cell carcinoma. Disease progression was noted 2 years after surgery. The patient received appropriate treatment and was alive for 14 years after surgery.

Key words: kidney cancer, metastasis, surgery, pancreas, colon

For citation: Kotelnikov A.G., Podluzhnyy D.V., Proskuryakov I.S. et al. Surgical management of pancreatic and colon metastases of kidney cancer: case report and review of literature. Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology 2019;9(4):43–7.

Рак паренхимы почки (почечно-клеточный рак) — гетерогенное злокачественное новообразование, представленное следующими основными гистологическими вариантами: светлоклеточный (~75 %), папиллярный (~15 %), хромофобный (~5 %), рак из собирательных трубочек (~5 %) [1]. Данное заболевание характеризуется вариабельным клиническим течением, которое весьма трудно прогнозировать. Метастазы рака почки чаще всего находят в легких

(45 %), костях (30 %), лимфатических узлах (22 %), печени (20 %), надпочечниках (9 %) и головном мозге (8 %) [2]. В большинстве случаев они являются множественными и обнаруживаются в течение 3 лет после удаления первичной опухоли. Но при индолентном, неагрессивном течении заболевания солитарные и единичные (2–3 узла) метастазы диагностируются спустя многие годы и десятилетия после нефрэктомии, или резекции почки. В отдельных исследованиях

изучаются факторы, позволяющие предсказать их возникновение [3]. Установлена закономерность, что с увеличением времени до прогрессирования заболевания повышается частота обнаружения метастазов редких локализаций [4], к которым, помимо прочих, относятся поджелудочная железа и толстая кишка [5, 6]. Хотя отсутствие обширной опухолевой диссеминации рака почки позволяет выполнить метастазэктомия, вопрос о роли хирургического метода при сочетанном поражении различных органов остается дискуссионным. Настоящая публикация посвящена редкому клиническому наблюдению одномоментной резекции ободочной кишки и поджелудочной железы по поводу метастазов почечно-клеточного рака.

Клиническое наблюдение

Пациент К., 1953 г.р. В возрасте 40 лет при обследовании по поводу хронического простатита по данным ультразвукового исследования выявлена опухоль в области верхнего полюса левой почки размером до 6,3 см. Из факторов риска отмечено курение. 17.09.1993 в Онкологическом научном центре РАМН выполнена нефрэктомия слева трансректальным доступом, без осложнений. Гистологическое заключение: светлоклеточный почечно-клеточный рак, стадия pT1bN0M0. В дальнейшем наблюдался у онколога по месту жительства, данных, указывающих на прогрессирование заболевания, не отмечено. Спустя почти 10 лет после удаления первичной опухоли, в феврале 2003 г., пациент обратился к участковому терапевту с жалобами на общую слабость, гипертермию до 38 °C по вечерам, учащенный неоформленный стул. В общем анализе крови — анемия легкой степени (гемоглобин 91 г/л). Лечение «острой респираторной вирусной инфекции» эффекта не принесло. При дообследовании по данным колоноскопии выявлена бугристая, неоднородная, плотная при инструментальной пальпации опухоль синевато-багрового цвета, располагающаяся в поперечной ободочной кишке ближе к печеночному изгибу и стенозирующая ее просвет до 1/4 диаметра. При биопсии ткань легко фрагментируется, кровоточит. Гистологическое исследование показало наличие некротизированных тканей, фибрина, лейкоцитов.

Пациент направлен в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. При трансабдоминальном ультразвуковом исследовании в правой мезогастральной области обнаружено солидно-кистозное бугристое образование размерами 9,5 × 6,0 см, органную принадлежность которого установить затруднительно (корень брыжейки тонкой кишки?). Помимо этого, на границе головки и тела поджелудочной железы обнаружено гипозоженное округлое образование с нечеткими контурами диаметром до 2 см, подозрительное в отношении опухоли. Рентгеновская компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным контрастированием: из передней стенки печеночного угла

толстой кишки исходит опухолевое образование размерами 6,0 × 7,5 см, деформирующее просвет кишки, окружающая жировая клетчатка уплотнена. В теле поджелудочной железы — гипervasкулярное опухолевое образование размерами до 4,0 × 2,7 см (первичная опухоль или метастаз?). С целью морфологической верификации выполнена пункционная аспирационная цитобиопсия объемного образования поджелудочной железы под ультразвуковым наведением, однако по данным цитологического исследования полученный материал оказался неинформативным, лишь отдельные клетки в нем были подозрительны в отношении опухолевых.

На основании данных клинко-инструментальных методов исследования выставлен диагноз «метакронный рак поперечной ободочной кишки». 01.07.2003 выполнено оперативное вмешательство из срединного лапаротомного доступа. При ревизии в брюшной полости обнаружен выраженный спаечный процесс: большой сальник, петли тонкой кишки припаяны к передней брюшной стенке в области послеоперационного рубца. В области печеночного изгиба ободочной кишки определяется опухоль размером до 10 см, прорастающая все слои стенки кишки. Выполнена правосторонняя гемиколэктомия, сформирован аппаратный илеотрансверзоанастомоз «конец в бок». После вскрытия сальниковой сумки и мобилизации двенадцатиперстной кишки по Кохеру проведена ревизия поджелудочной железы. На границе ее головки и тела по нижнему краю обнаружено мягкоэластичное образование диаметром до 2,5 см. Учитывая отсутствие морфологического подтверждения злокачественного происхождения указанного образования, проведена атипичная резекция поджелудочной железы в пределах интактных тканей. Размер резецированного фрагмента поджелудочной железы составил 4 × 3 см, объем интраоперационной кровопотери — 500 мл. По данным гистологического исследования в удаленном препарате выявлены 2 метастаза светлоклеточного почечно-клеточного рака. Первый из них был локализован в паренхиме поджелудочной железы и имел вид узлового образования неправильной формы с микроскопическими признаками инвазии в ткань поджелудочной железы. Второй метастаз располагался в стенке толстой кишки на расстоянии 6 см от края резекции, макроскопически был представлен крупнососочковыми изъязвляющимися разрастаниями буровато-красного цвета площадью 7 × 7 см. Отмечены прорастание всех слоев стенки толстой кишки на участке площадью 5 × 3 см и инвазия прилегающей жировой клетчатки на глубину до 4 см. В удаленных лимфатических узлах брыжейки толстой кишки — реактивные изменения.

Спустя 2 года после операции, в 2005 г., отмечен рост объемного образования мягких тканей правой скапулярной области спины, которое существовало у больного в течение нескольких лет, имело небольшие размеры (до 2 см) и рассматривалось как липома. При обследовании обнаружена инвазия указанного образования в костную ткань правой

лопатки. Гистологическое исследование биоптата показало метастаз светлоклеточного почечно-клеточного рака. В рамках клинического исследования пациент получал неспецифическую иммунохимиотерапию альфа-интерфероном в комбинации с интерлейкином-2 и 5-фторурацилом. После 2-го курса лечения по данным рентгеновской компьютерной томографии органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием диагностирован метастаз рака почки в забрюшинном лимфатическом узле. Проведена таргетная терапия сунитинибом, на фоне которой отмечены полная регрессия забрюшинного очага и частичная регрессия метастаза в области правой лопатки. По этой причине было выполнено оперативное вмешательство в объеме скапулэктомии справа с иссечением мягких тканей спины. Таргетная терапия была отменена. Спустя 14 лет после операции, в 2017 г., диагностирован бессимптомный метастаз в головке поджелудочной железы размером 4 см. В связи с отказом от хирургического лечения пациенту была назначена таргетная терапия у онколога по месту жительства, после чего контакт с пациентом был потерян.

Как правило, метастатическое поражение толстой кишки развивается вследствие диссеминации по брюшине новообразований интраабдоминальной локализации (рак яичников и др.). В очень редких случаях в данном органе обнаруживаются метастазы некоторых экстраабдоминальных опухолей (рак легкого, молочной железы, почки, меланомы) [6]. Как и для других метастазов атипичных локализаций, отдаленному рецидиву рака почки в толстой кишке более свойственно позднее развитие — спустя 5 лет и более после нефрэктомии, хотя имеются сообщения и о синхронном поражении [7–37]. Максимальный временной интервал составил 28 лет [18]. Диагностика данной патологии затруднена тем, что клинко-инструментальная картина в целом совпадает с таковой при первичных опухолях толстой кишки. В литературе описано поражение ободочной, сигмовидной и прямой кишок, которое в большинстве случаев представлено солитарным метастазом с инфильтративным или полиповидным типом роста [7–37]. И тот, и другой часто сопровождаются различными клинко-лабораторными симптомами кишечного кровотечения, от наличия скрытой крови в кале до мелены и гематохезии [10, 11, 13–16, 18, 19, 22, 25–27, 29–31, 34, 35]. Развивающаяся железодефицитная или острая постгеморрагическая анемия варьирует от легкой до тяжелой степени в зависимости от длительности и объема кровопотери. Повышенный риск геморрагических осложнений обусловлен богатой васкуляризацией, рыхлой структурой, склонностью к образованию очагов распада метастатической опухоли. В 1 наблюдении сообщается о внутрибрюшном кровотечении, потребовавшем экстренной операции [22]. Опухолевый стеноз толстой кишки при метастазах рака почки развивается, как правило,

постепенно и носит компенсированный или субкомпенсированный характер, но иногда приводит к развитию острой кишечной непроходимости [29, 36]. При физикальном обследовании может пальпироваться подвижное объемное образование в брюшной полости в проекции пораженного участка толстой кишки [11, 14]. Колоноскопия позволяет выявить опухоль, уточнить ее локализацию и риск осложнений, оценить возможность эндоскопического удаления, взять материал для гистологического исследования.

Метастазы в толстой кишке представлены преимущественно светлоклеточным вариантом почечно-клеточного рака. Реже встречаются папиллярный, хромофобный гистологические варианты, а также случаи саркоматоидной дифференцировки [19, 25, 32, 36]. Трудность морфологической верификации метастазов рака почки в толстую кишку обусловлена тем, что полученный путем эндоскопической биопсии материал редко оказывается информативным вследствие преобладания в нем некротизированных тканей, воспалительных элементов, фибриновых наложений [13, 14, 20, 29]. В 1 случае сообщается даже об отказе от биопсии в связи с высоким риском фрагментации опухоли и кровотечения [11]. При рентгеновской компьютерной томографии с внутривенным контрастированием определяется типичный для метастазов рака почки признак — гипervasкулярность. Повышение в крови уровня онкомаркеров — раково-эмбрионального антигена и СА-19-9 — нехарактерно [11, 14, 37].

Общепринятым стандартом лечения метастатического рака почки является лекарственная терапия с использованием таргетных, в том числе иммуноонкологических, препаратов [1]. Хирургический метод в соответствии с современными рекомендациями имеет ограниченное значение и может применяться у выборочной группы больных с солитарными и единичными метастазами в качестве альтернативы лекарственному лечению [5]. Однако при метастазах рака почки в толстую кишку оперативное вмешательство мы рассматриваем в качестве метода выбора в связи с риском развития вышеперечисленных осложнений. Задача операции — полное удаление всех макроскопических проявлений опухолевого процесса в пределах интактных тканей (R0-резекция). Помимо резекционных вмешательств (правосторонняя и левосторонняя гемиколэктомия, резекция поперечной ободочной, сигмовидной, прямой кишки и др.), выполняемых в большинстве случаев [9, 11, 13, 14, 16, 20, 21, 25–29, 31, 35], также возможно эндоскопическое удаление полиповидных метастазов, особенно если их несколько в разных отделах кишечника [24, 32, 34]. По совокупным данным различных авторов, метастазы в регионарные по отношению к толстой кишке лимфатические узлы встречаются редко [28]. У пациентов с диссеминированным опухолевым процессом, исключая возможность

радикального хирургического лечения, необходима оценка показаний к паллиативным вмешательствам на толстой кишке с целью профилактики осложнений, которые могут привести к летальному исходу на фоне лекарственного лечения [10].

Представленное нами клиническое наблюдение свидетельствует как об эффективности хирургического метода в лечении больных с единичными метастазами рака почки, локализованными в разных органах, так и о важности точной диагностики всех проявлений заболевания. Своевременное выявление

метастаза в мягких тканях спины, возможно, позволило бы ограничить объем операции иссечением мягких тканей без выполнения скапулэктомии.

В клинической практике необходимо учитывать, что солитарные и единичные метастазы рака почки могут возникать спустя более 5 лет после удаления первичной опухоли и иметь атипичную локализацию, включая толстую кишку и поджелудочную железу. В таких случаях необходимо оценивать целесообразность их радикального удаления, особенно при наличии риска развития осложнений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Носов Д.А., Ворошилова Е.А., Саяпина М.С. Современное представление об алгоритме лекарственного лечения и оптимальной последовательности использования таргетных препаратов. Онкоурология 2014; 10(3):12–21. [Nosov D.A., Voroshilova E.A., Sayapina M.S. Currently used pharmacotherapy algorithms and optimal sequence of targeted drugs. Onkourologiya = Urologic Oncology 014; 10(3):12–21. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2014-10-3-12-21.
2. Bianchi M., Sun M., Jeldres C. et al. Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: a population-based analysis. Ann Oncol 2012; 23:973–80. DOI: 10.1093/annonc/mdr362.
3. Fujii Y., Ikeda M., Kurosawa K. et al. Different clinicopathological features between patients who developed early and late recurrence following surgery for renal cell carcinoma. Int J Clin Oncol 2015; 20:802–7. DOI: 10.1007/s10147-014-0775-2.
4. Noguchi G., Nakaigawa N., Taguri M. et al. Time-dependent change in relapse sites of renal cell carcinoma after curative surgery. Clin Exp Metastasis 2018; 35(1–2):69–75. DOI: 10.1007/s10585-018-9883-0.
5. Патютко Ю.И., Котельников А.Г., Кригер А.Г. и др. Метастазы рака почки в поджелудочную железу: опыт хирургического лечения. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова 2019; (9):25–31. [Patyutko Yu.I., Kotelnikov A.G., Kriger A.G. et al. Pancreatic metastases from kidney cancer: experience of surgical treatment. Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova = Surgery. N.I. Pirogov Journal 2019; (9):25–31. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/hirurgia201909125.
6. Mourra N., Jouret-Mourin A., Lazure T. et al. Metastatic tumors to the colon and rectum: a multi-institutional study. Arch Pathol Lab Med 2012; 136(11):1397–401. DOI: 10.5858/arpa.2011-0432-OA.
7. Shoemaker C.P., Hoyle C.L., Levine S.B. et al. Late solitary colonic recurrence of renal carcinoma. Am J Surg 1970; 120(1):99–100.
8. Ruiz J.L., Vera C., Server G. et al. Renal cell carcinoma: late recurrence in 2 cases. Eur Urol 1991; 20:167–9.
9. Thomason P.A., Peterson L.S., Staninas R.J. Solitary colonic metastasis from renal-cell carcinoma 17 years after nephrectomy. Report of a case. Dis Colon Rectum 1991; 34:709–12.
10. Zerbib F., Becouarn Y., Stockle E. et al. Colonic metastasis of a renal carcinoma. A case report. Tumori 1992; 78:219–20.
11. Tokonabe S., Sugimoto M., Komine Y. et al. Solitary colonic metastasis of renal cell carcinoma seven years after nephrectomy: a case report. Int J Urol 1996; 3:501–3.
12. Avital S., Hitchcock C.L., Baratz M. et al. Localization of monoclonal antibody CC49 in colonic metastasis from renal cell carcinoma. Eur J Surg Oncol 1998; 24(2):149–51.
13. Diaz-Candamio M.J., Pombo S., Pombo F. Colonic metastasis from renal cell carcinoma: helical-CT demonstration. Eur Radiol 2000; 10(1):139–40. DOI: 10.1007/s003300050020.
14. Utsunomiya K., Yamamoto H., Koiwai H. et al. Solitary colonic metastasis from renal cell carcinoma 9 years after nephrectomy: report of a case. Int J Colorectal Dis 2001; 16(3):193–4. DOI: 10.1007/s003840000281.
15. Sawh R.N., Borkowski J., Broaddus R. Metastatic renal cell carcinoma presenting as a hemorrhoid. Arch Pathol Lab Med 2002; 126:856–8.
16. Rosito M.A., Damin D.C., Lazzaron A.R. et al. Metastatic renal cell carcinoma involving the rectum. Int J Colorectal Dis 2002; 17:359–61.
17. Lee J.G., Kim J.S., Kim H.J. et al. Simultaneous duodenal and colon masses as late presentation of metastatic renal cell carcinoma. Korean J Intern Med 2002; 17:143–6.
18. Dellon E.S., Gangarosa L.M. Hematochezia due to a renal cell carcinoma metastasis to the rectum: a case report and review of the literature. Rev Gastroenterol Mex 2006; 71:316–8.
19. Invernizzi R., Bencardino K., Potra C. et al. Sigmoid colon metastatic from sarcomatoid renal cell carcinoma. Tumori 2006; 92:246–8.
20. Valdespino-Castillo V.E., Ruiz-Jaime A. Renal cell carcinoma with colon metastases: an infrequent site for metastases. Cir Cir 2008; 76(4):339–42.
21. Yetkin G., Uludag M., Ozagari A. Solitary colonic metastasis of renal cell carcinoma. Acta Chir Belg 2008; 108:264–5.
22. Jadav A.M., Thrumurthy S.G., De Sousa B.A. Solitary colonic metastasis from renal cell carcinoma presenting as a surgical emergency nine years postnephrectomy. World J Surg Oncol 2010; 8:54.
23. Fernández-Salazar L.I., Soto de Prado-Otero D., Velayos-Jiménez B., González-Hernández J.M. Nodular colonic lesion in a nephrectomized patient. Rev Esp Enferm Dig 2011; 103(11):591.
24. Chetty R., Syed A., van der Kwast T. Metastatic clear cell renal cell carcinoma presenting as multiple colonic polyps. Int J Surg Pathol 2011; 19:791–4.
25. Zhao W., Yu Y., Chen Z. et al. Colon metastasis of chromophobe renal cell carcinoma with sarcomatoid change. Chin Med J 2012; 125(18):3352–54.
26. Tsamis D., Larentzakis A., Skiada D. et al. Colonic metastasis of a renal cell carcinoma: Case report and brief review of the literature. Cent Eur J Med 2012; 1:4. DOI: 10.2478/s11536-012-0139-0.
27. Onakatomi Y., Sato T., Rino Y. et al. A case of resected colon metastasis of renal cell carcinoma. J Jap Coll Surg 2013; 38(1):164–8. DOI: 10.4030/jjcs.38.164.
28. Milovic N., Lazic M., Aleksic P. Rare locations of metastatic renal cell carcinoma: a presentation of three cases. Vojnosanit Pregl 2013; 70(9):881–6. DOI: 10.2298/vsp120515014m.

29. Vo E., Palacio C.H., Omino R. et al. Solitary colon metastasis from renal cell carcinoma nine years after nephrectomy: a case report. *Int J Surg Case Rep* 2016;27:55–8. DOI: 10.1016/j.ijscr.2016.07.053
30. Maehata Y., Esaki M., Fujita K., Hirahashi M. Solitary rectal metastasis from renal cell carcinoma treated by endoscopic resection. *Dig Liver Dis* 2016;48:566. DOI: 10.1016/j.dld.2016.01.005.
31. Abu-Khalaf M., Khatib M.A., Samara O.A., Fayyad L. Synchronous haemato-genous colonic metastasis from a primary renal cell carcinoma: an unusual cause of colonic haemorrhage: case report. *Jordan Med J* 2016;50(1):49–56. DOI: 10.12816/0025988.
32. Berry A.C., Nakshabendi R., Kanar O. et al. Sigmoid colonic polyp as initial presentation of metastatic papillary renal cell carcinoma. *Ochsner J* 2017;17(4):417–20. DOI: 10.1043/TOJ-16-0026.
33. Zheng G., Li H., Li J. et al. Metastatic renal cell clear cell carcinoma to the rectum, lungs, ilium and lymph nodes: a case report. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:5720. DOI: 10.1097/MD.0000000000005720.
34. Ouellet S., Binette A., Nguyen A. Meta-static renal cell carcinoma initially pre-senting with hematochezia and subse-quently with vaginal bleeding: a case report. *BMC Urology* 2018;18:4. DOI: 10.1186/s12894-018-0317-8.
35. Guttadauro A., Maternini M., Macchini D. et al. Colonic obstruction from renal cell carcinoma metastasis after 21 years: report of a case and review of the literature. *Universal J Surg* 2019;1(2):1–3.
36. D'Sa Bouvier F.V., Nazima H., Sohaila F. Colonic metastasis of renal cell carcinoma with sarcomatoid differentiation. *J Clin Diagn Res* 2019;13(1):ED05–7. DOI: 10.7860/JCDR/2019/36735.12425.
37. Lee J.G., Kim J.S., Kim H.J. et al. Simultaneous duodenal and colon mas-ses as late presentation of metastatic renal cell carcinoma. *Korean J Intern Med* 2002;17:143–6.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Г. Котельников / A.G. Kotelnikov: <https://orcid.org/0000-0002-2811-0549>
 И.С. Проскуряков / I.S. Proskuryakov: <https://orcid.org/0000-0002-4863-0832>
 И.Е. Синельников / I.E. Sinelnikov: <https://orcid.org/0000-0002-1015-472X>
 Э.Р. Виршке / E.R. Virshke: <https://orcid.org/0000-0002-4006-3642>
 Д.В. Подлужный / D.V. Podluzhnyy: <https://orcid.org/0000-0001-7375-3378>
 Н.Н. Петенко / N.N. Petenko: <https://orcid.org/0000-0002-5692-0223>

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

Неoadъювантная химиолучевая терапия местно-распространенного рака прямой кишки в режиме гипофракционирования (клиническое наблюдение)

С.И. Ткачев, А.С. Абдужаппаров, В.А. Алиев, Ю.А. Барсуков, Ж.М. Мадьяров

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

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

В данной статье продемонстрирован опыт успешного лечения больного местно-распространенным раком прямой кишки, получившего комбинированное лечение с нестандартным курсом неoadъювантной химиолучевой терапии в режиме гипофракционирования по пролонгированной программе, у которого после окончания курса химиолучевой терапии отмечен полный клинический ответ со стороны опухоли.

Ключевые слова: местно-распространенный рак прямой кишки, неoadъювантная химиолучевая терапия, гипофракционный курс, полный клинический ответ

Для цитирования: Ткачев С.И., Абдужаппаров А.С., Алиев В.А. и др. Неoadъювантная химиолучевая терапия местно-распространенного рака прямой кишки в режиме гипофракционирования (клиническое наблюдение). Тазовая хирургия и онкология 2019;9(4):48–56.

DOI: 10.17650/2686-9594-2019-9-4-48-56

Neoadjuvant chemoradiation therapy for locally advanced colorectal cancer in hypofractionation mode (case report)

S.I. Tkachev, A.S. Abduzhapparov, V.A. Aliev, Yu.A. Barsukov, J.M. Madyarov

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

This article demonstrates the experience of successful treatment of a patient with locally advanced rectal cancer, who received a combined treatment with a non-standard course of chemoradiotherapy in hypofractionation mode according to a prolonged program. After the end of a course of chemoradiation received the complete clinical response of the tumor.

Key words: local-advanced rectal cancer, neoadjuvant chemoradiation therapy, hypofractional course, complete clinical response

For citation: Tkachev S.I., Abduzhapparov A.S., Aliev V.A. et al. Neoadjuvant chemoradiation therapy for locally advanced colorectal cancer in hypofractionation mode (case report). Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology 2019;9(4):48–56.

Лечение местно-распространенного рака прямой кишки (РПК) представляет собой комплексную проблему, требующую слаженной работы целой команды специалистов-онкологов различного профиля. В результате проведенных ранее многочисленных исследований комплексный подход, состоящий из неoadъювантной химиолучевой терапии (ХЛТ) с фторпиримидинами, последующей операции и адъювантной химиотерапии, стал основным для больных местно-распространенным РПК [1]. При полноценной реализации такого подхода уровень локальных рецидивов не превышает 10 %, общая 5-летняя выживаемость пациентов с местно-распространенной формой заболевания достигает 76 % [2]. Дальнейшим направлением клинических исследований в основном

стал поиск более эффективных режимов предоперационной ХЛТ.

Для больных нерезектабельным местно-распространенным РПК предоперационная ХЛТ по пролонгированному курсу является стандартом лечения и большинству из этих пациентов позволяет провести операции в объеме R0 [3].

Неoadъювантную лучевую терапию (ЛТ) в комбинации с химиотерапией, базирующейся на использовании фторпиримидинов в качестве радиосенсибилизатора, последующей операцией и адъювантной химиотерапией можно назвать современным стандартом лечения больных местно-распространенным РПК [4].

По данным литературы, основным вариантом гипофракционного режима ЛТ больных РПК является

короткий курс предоперационной ЛТ с общей дозой 25 Гр из расчета 5 Гр за фракцию в течение 1 нед с последующим немедленным хирургическим вмешательством (<10 дней от 1-й радиационной фракции). Короткий курс ЛТ с отсроченным хирургическим вмешательством является альтернативой традиционному короткому курсу ЛТ с немедленным хирургическим вмешательством, обеспечивающей схожие онкологические результаты [5]. На практике существует широкий разброс сроков выполнения операции (4–12 нед). Были проведены проспективные исследования, в одном из которых больные после пролонгированных курсов ХЛТ были рандомизированы между 6 и 12 нед после ЛТ, а в другом — между 7 и 11 нед. Результаты показали, что более длительный интервал увеличивает частоту полного морфологического ответа (pCR) и не увеличивает частоту хирургических осложнений [6, 7].

Метод комплексного лечения больных РПК, предложенный в 2009 г. Ю.А. Барсуковым и соавт., предполагает включение в схемы неoadъювантной ЛТ наряду с программой полирадиомодификации противоопухолевых препаратов фторпиримидинового ряда [8]. Комплексная терапия, где в качестве радиомодификаторов использовались локальная сверхвысокочастотная гипертермия, внутривенное введение полимерной композиции метронидазола и капецитабин, была проведена 188 пациентам (рис. 1).

Эффективность лечения сопоставлена с результатами лечения 913 пациентов, из которых 393 подверглись только хирургическому вмешательству, а 520 получили комбинированное лечение в различных вариантах. Отдаленные результаты показали, что использование комплексной программы особенно

эффективно в лечении больных с запущенными стадиями РПК, при которых было отмечено достоверное снижение частоты локорегионарных рецидивов на 2,2 % и отдаленных метастазов на 0,7 % по сравнению с группами пациентов, получивших только хирургическое и комбинированное лечение. Комплексный подход в лечении больных достоверно улучшал показатели 5-летней безрецидивной выживаемости до 92,8 % по сравнению с больными, получившими комбинированное и только хирургическое лечение (60,2 и 55,2 % соответственно) [8].

Гипофракционный режим ЛТ по пролонгированной программе (разовая очаговая доза (РОД) 4 Гр, суммарная очаговая доза (СОД) 40 Гр), предложенный ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, на данный момент не имеет аналогов в мире. В отличие от короткого курса предоперационной ЛТ, пролонгированный курс в режиме гипофракционирования по эквивалентной дозе не уступает классическому фракционированию (РОД 1,8–2,0 Гр, СОД 50–56 Гр), что позволяет подвести значительно более высокую дозу ионизирующего излучения на опухоль и зону регионарного метастазирования.

Пока не будет получено клинических данных, достаточных для оценки противоопухолевого эффекта различных режимов гипофракционирования, дозы на гистограмме «доза — объем» следует преобразовывать к стандартному фракционированию с $d = 1,8–2,0$ Гр, используя линейно-квадратичную модель с соотношением для прямой кишки $\alpha/\beta = 3$ Гр. Хотя некоторые авторы предлагали применять для прямой кишки значение $\alpha/\beta = 5,4$ Гр, выбор значения $\alpha/\beta = 3$ Гр остается разумной консервативной оценкой [9]. Благодаря этому данную линейно-квадратичную

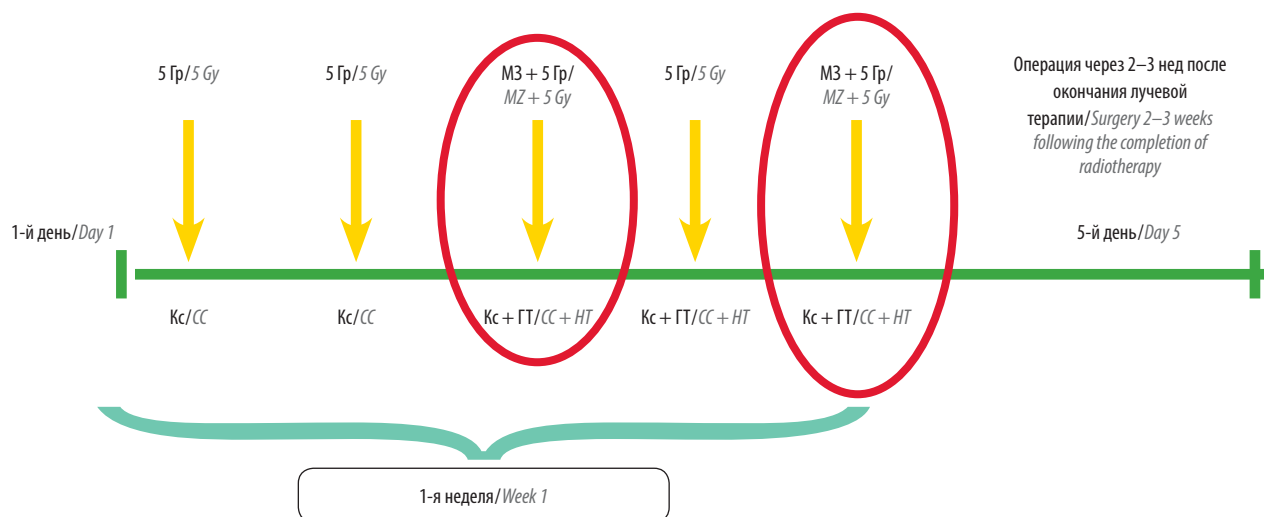


Рис. 1. Схема комплексного лечения больных раком прямой кишки. МЗ — метронидазол 10 г/м², Кс — капецитабин (кселода) 1,5 г/м², ГТ — локальная сверхвысокочастотная гипертермия

Fig. 1. Scheme of comprehensive treatment of patients with rectal cancer. MZ — metronidazole 10 g/m², CC — capecitabine (xeloda) 1.5 g/m², HT — local microwave hyperthermia

модель следует применять для оценки вероятности повреждения органов таза, используя гистограмму «доза—объем» с поправкой по линейно-квадратичной модели.

Отделение ЛТ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России имеет значительный опыт наблюдений за пациентами с местнораспространенным РПК, прошедшими курс неoadъювантной ХЛТ в режиме гипофракционирования. Показательным можно считать представленное ниже клиническое наблюдение пациента, прошедшего курс неoadъювантной ХЛТ, после которого был отмечен полный клинический ответ опухоли.

Клиническое наблюдение

Пациент А., 54 лет, в ноябре 2015 г. обратился с жалобами на дискомфорт в прямой кишке, периодическое выделение крови с калом, тенезмы. Комплексно обследован.

Per rectum: на 5 см от аноректальной линии по передней полуокружности прямой кишки определяется нижний полюс опухоли.

Ректоскопия: в нижнеампулярном отделе прямой кишки по передней полуокружности определяется нижний полюс бугристой, при контакте кровоточащей опухоли.

Колоноскопия: на 4–5 см от края ануса определяется опухоль с изъязвленной поверхностью около 5 см в диаметре, занимающая 2/3 окружности кишки. Взята биопсия. Гистологическое заключение: умеренно дифференцированная аденокарцинома.

Результаты магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов малого таза, проведенной 25.11.2015, приведены в табл. 1 и на рис. 2.

Компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки и ультразвуковое исследование брюшной полости: данных, указывающих на наличие отдаленных метастазов, не выявлено.

На основании результатов клинико-лабораторных, лучевых и инструментальных методов диагностики пациенту был поставлен диагноз: местнораспространенный РПК T3dN2bM0, IIIc стадия.

Случай обсужден мультидисциплинарной командой; учитывая локализацию и местное распространение опухоли, стадию заболевания, наличие факторов риска (CRM+, EMVI+), рекомендовано на I-м этапе провести пациенту неoadъювантную ХЛТ в режиме гипофракционирования в РОД 4 Гр 3 раза в неделю до СОД 40 Гр (используя таблицу eLQ при вычислении эквивалентной дозы на первичную опухоль для стандартного режима при выборе значения $\alpha/\beta = 3$ Гр; соответственно СОД = 56 и Гр) в комбинации с капецитабином 1650 мг/м² ежедневно.

С 07.12.2015 по 28.12.2015 пациенту проведена дистанционная ЛТ (РОД 4 Гр 3 раза в неделю) на линейном ускорителе электронов Clinac 2300. СОД на область первичной опухоли и регионарные лимфатические узлы составила 32 Гр (44,8 и Гр) за первые 8 фракций, использовалась технология VMAT, фотоны энергией 6 МэВ. СОД на область первичной опухоли и зону ее распространения, а также на пораженные лимфатические узлы доведена

Таблица 1. Результаты магнитно-резонансной томографии органов малого таза пациента А. до начала комплексного лечения

Table 1. Results of magnetic resonance imaging of the pelvis of patient A. before comprehensive treatment

Показатель Parameter	Данные магнитно-резонансной томографии MRI findings
Дистальный край Distal margin	47 мм от анального края 47 mm from the anal margin
Протяженность Length	57 мм 57 mm
T	На 9–3 ч условного циферблата инфильтрирует мезоректальную фасцию. Инвазия опухоли в мезоректальную клетчатку 16 мм Infiltration of the mesorectal fascia at 9–3 o'clock. Tumor invasion into mesorectal tissue (16 mm)
N+	Не менее 10 лимфатических узлов размерами до 14 × 9 мм. В запирающей области слева единичный лимфатический узел размером до 6 мм At least ten 14 × 9 mm lymph nodes. One lymph node <6 mm in the left obturator area
CRM	+ (0 мм до мезоректальной фасции за счет пораженного лимфатического узла) + (0 mm to the mesorectal fascia due to the affected lymph node)
EMVI	+ (определяется инвазия экстрамуральных сосудов малого и среднего калибра) + (extramural vascular invasion (small and medium vessels))
МРТ-стадия MRI stage	mrT3dN2bM0

Примечание. МРТ — магнитно-резонансная томография.

Note. MRI — magnetic resonance imaging.

до 40 Гр (56 и 6 Гр) по методике 3D CRT фотонами энергией 18 МэВ за 2 фракции.

Границы объема облучения были следующими: верхняя граница — на уровне позвонка L5, нижняя граница — на 3 см ниже дистального края первичной опухоли. Объем облучения — GTV (gross tumor volume): весь объем опухоли и зона ее распространения, пораженные регионарные

лимфатические узлы, определяемые по данным обследования (МРТ, КТ). Объем лучевого воздействия за первые 8 фракций включал всю мезоректальную клетчатку и все регионарные лимфатические узлы (по ходу общих, внутренних и наружных сосудов), а также запирательные лимфатические узлы (клинический объем опухоли 1 — CTV1, СОД 32 Гр (рис. 3)). В объем дополнительного

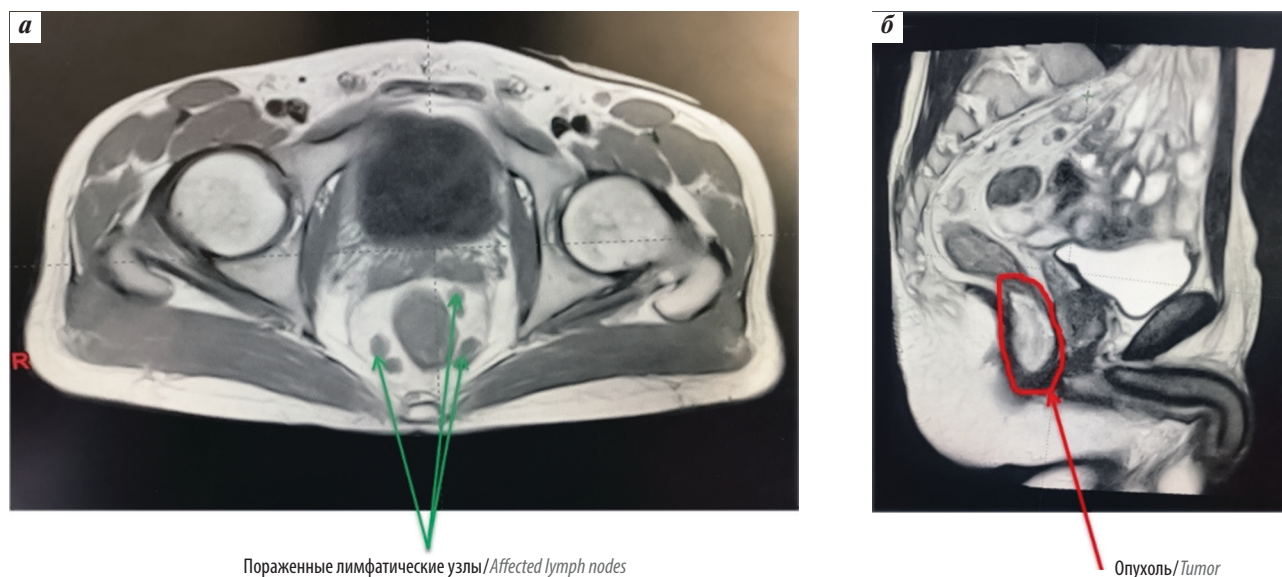


Рис. 2. Данные магнитно-резонансной томографии органов малого таза пациента А. до начала комплексного лечения: а — на аксиальном срезе стрелками обозначены подозрительные на метастазы пораженные лимфатические узлы размерами до 14 мм в диаметре; б — на сагиттальном срезе стрелкой обозначена опухоль прямой кишки

Fig. 2. Patient A. Magnetic resonance images of the pelvis before comprehensive treatment: a — axial view: affected lymph nodes up to 14 mm in diameter (suspected metastases; arrows); б — sagittal view: rectal tumor (arrow)

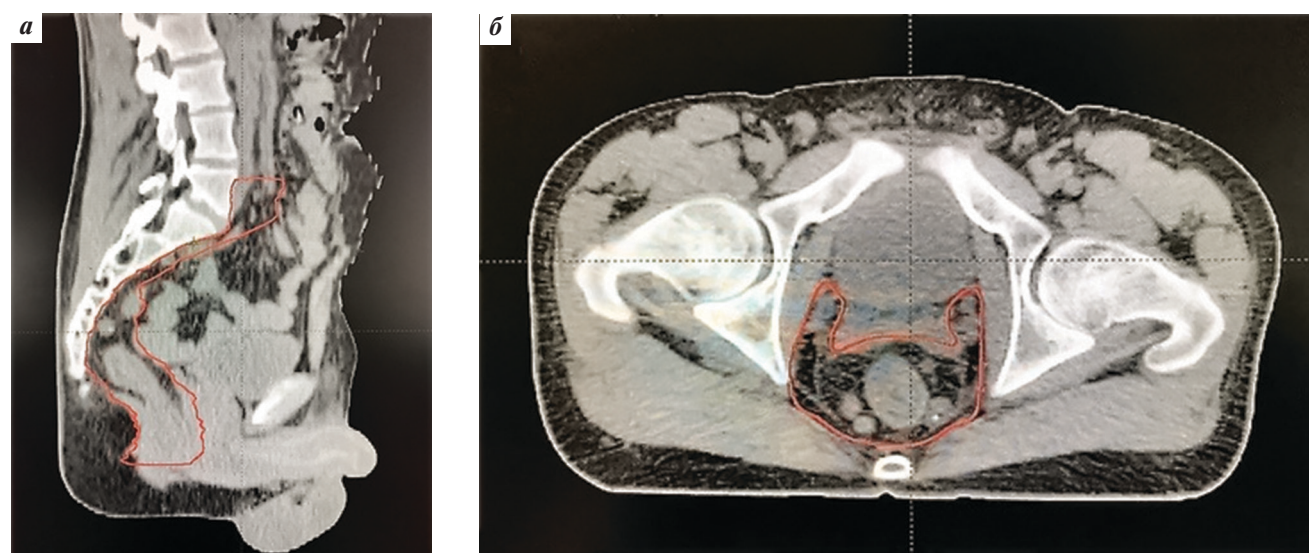


Рис. 3. Объем облучения CTV1, СОД 32 Гр: а — на сагиттальном срезе мультиспиральной компьютерной томографии клинический объем CTV1 (красный контур) захватывает весь мезоректум и все регионарные лимфатические узлы прямой кишки; б — на аксиальном срезе на уровне 2 см выше от т. puborectalis клинический объем CTV1 (красный контур) включает первичную опухоль и мезоректальную клетчатку с 4 подозрительными на опухолевое поражение лимфатическими узлами

Fig. 3. Target volume CTV1; total dose 32 Gy: а — sagittal multislice computed tomography image: the tumor (CTV1; red contour) involves the entire mesorectum and all regional lymph nodes of the rectum; б — axial view: 2 mm above the m. puborectalis, CTV1 (red contour) includes the primary tumor and mesorectal tissue with 4 affected lymph nodes (suspected metastases)

лучевого воздействия за 2 последние фракции CTV2, включающие GTV с минимальным отступом от определяемых на МРТ границ опухоли прямой кишки дистально и проксимально на 2 см, включили всю мезоректальную клетчатку и с отступом 1 см на все стороны от пораженного лимфатического узла (клинический объем опухоли 2 – CTV2, СОД 40 Гр (рис. 4)). Планируемый объем облучения PTV1 и PTV2 – на оба объема CTV + 0,9–1,0 см по всем направлениям (рис. 5, 6). Для улучшения локального контроля необходимо точно определить границы как самой опухоли, так и зоны ее

субклинического распространения. Это возможно благодаря совмещению (fusion) полученных диагностических данных МРТ и мультиспиральной КТ в специальной программе дозиметрического планирования (Eclipse).

Лучевую терапию применяли в комбинации с капецитабином 1650 мг/м² per os в 2 приема ежедневно. Положение пациента на столе линейного ускорителя электронов во время сеанса ЛТ – на спине, с использованием фиксирующего подколеника и подголовника. Контроль положения пациента проводили с помощью конусно-лучевой КТ. Без перерывов во время лечения.

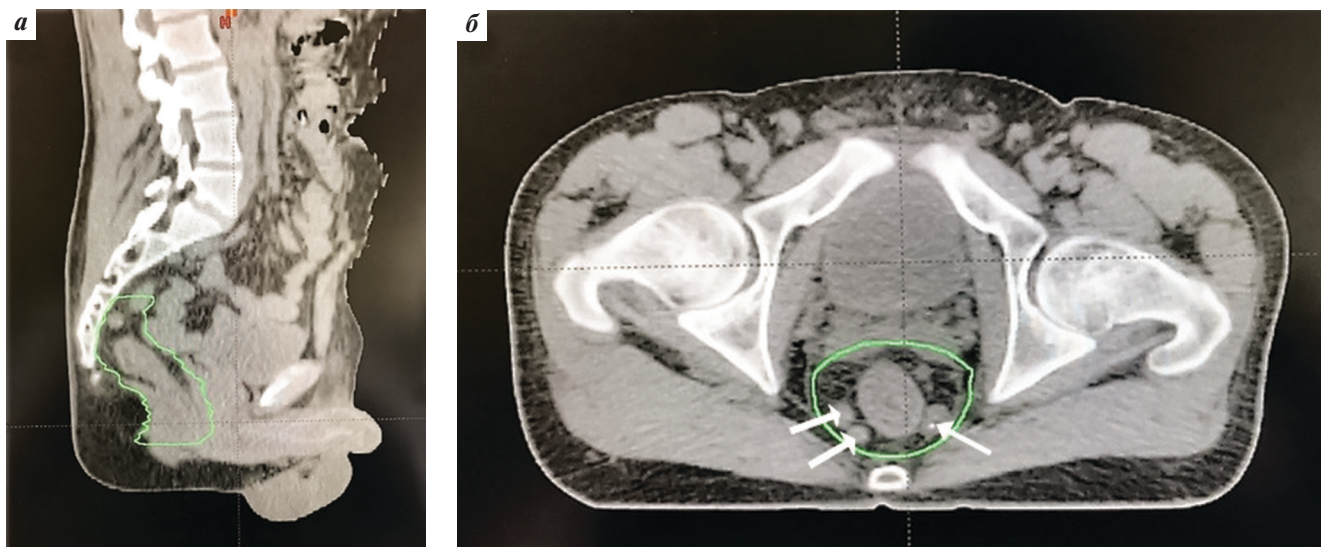


Рис. 4. Объем облучения CTV2, СОД 40 Гр: а – сагиттальный срез, зеленым контуром обозначен объем CTV2 с отступом дистально и проксимально на 2 см от GTV; б – аксиальный срез, стрелками обозначены пораженные лимфатические узлы мезоректальной клетчатки

Fig. 4. Target volume CTV2; total dose 40 Gy: а – sagittal view: CTV2 (green contour) indented distally and 2 cm proximally from GTV; б – axial view: affected lymph nodes of mesorectal tissue (arrows)

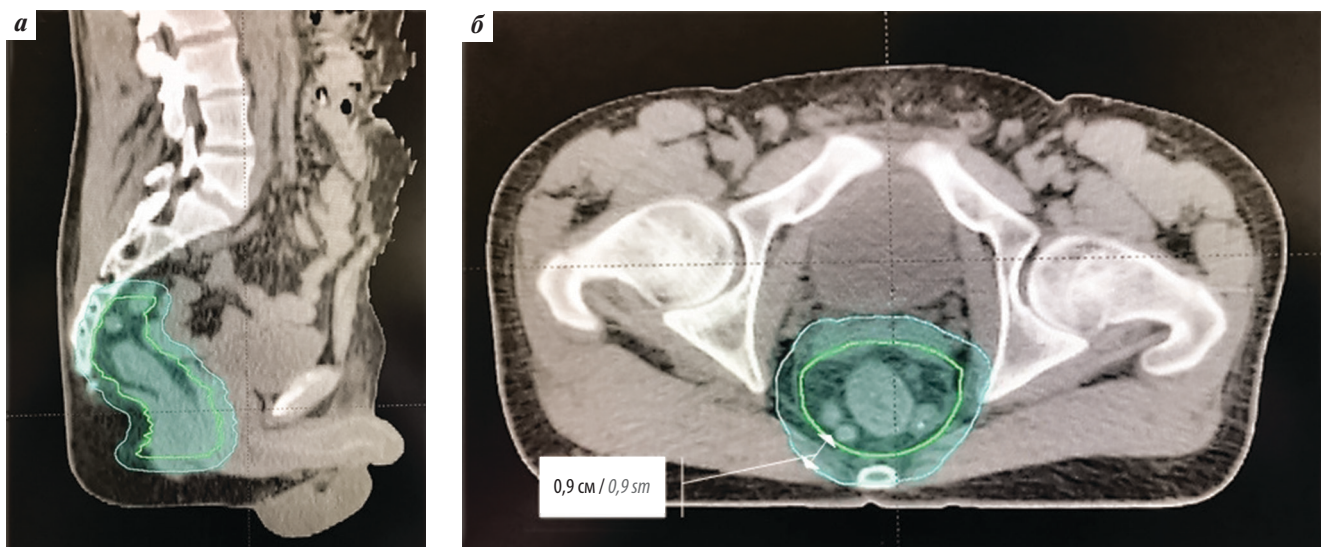


Рис. 5. Объем облучения PTV2 СОД 40 Гр: а – сагиттальный срез, синим контуром обозначен объем PTV2 с отступом на 1 см дистально и проксимально от CTV2 (зеленый контур); б – аксиальный срез, стрелкой обозначено расстояние между CTV2 и PTV2 (зеленый и синий контуры соответственно)

Fig. 5. Target volume PTV2; total dose 40 Gy: а – sagittal view: PTV2 (blue contour) indented 1 cm distally and proximally from CTV2 (green contour); б – axial view: arrow indicates the distance between CTV2 and PTV2 (green and blue contours respectively)

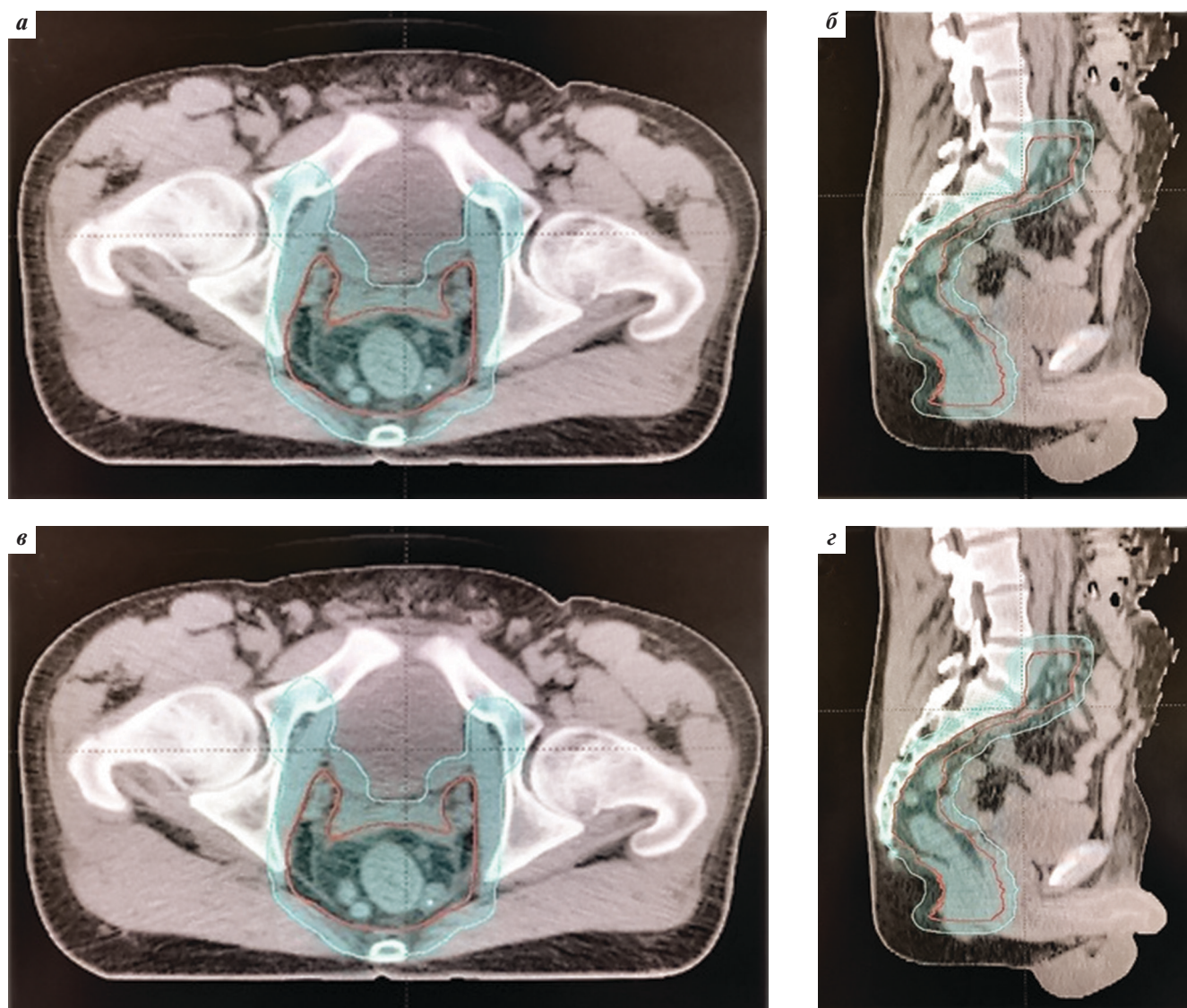


Рис. 6. На верхних изображениях сагиттальные (а) и аксиальные (б) срезы мультиспиральной компьютерной томографии с обозначенным объемом PTV1 (синий контур) СОД 32 Гр с отступом от CTV1 (красный контур). На нижних изображениях сагиттальные (в) и аксиальные (г) срезы магнитно-резонансной томографии, соответствующие по обозначенному объему PTV1 и совмещенные с данными мультиспиральной компьютерной томографии при помощи специальной программы дозиметрического планирования Eclipse

Fig. 6. Top: sagittal (a) and axial (б) multislice computed tomography images demonstrating PTV1 (blue contour) (total dose 32 Gy) indented from CTV1 (red contour). Bottom: sagittal (в) and axial (г) multislice computed tomography images corresponding to PTV1 and combined with multislice computed tomography images data using a special dosimetric planning software Eclipse

В конце курса ХЛТ наблюдались острые лучевые повреждения в виде лучевого цистита и проктита I степени тяжести. Проводилось противовоспалительное лечение с применением местной терапии. Спустя 6 нед отмечена положительная динамика с полным купированием симптомов ранних лучевых повреждений.

По окончании курса ХЛТ, учитывая распространенность опухолевого процесса по данным МРТ, низкую локализацию опухоли, предстоящую калечащую операцию, риск выполнения нерадикальной операции, случай повторно обсужден мультидисциплинарной командой онкологов, и для уменьшения объема опухоли с 11.01.2016 по 06.03.2016 проведено 4 курса

консолидирующей полихимиотерапии по схеме CapOx с последующим контрольным обследованием. Контрольная МРТ органов малого таза от 15.03.2016 (состояние после ХЛТ по сравнению с исследованием от 25.11.2015): изменение в опухолевой ткани — фиброз около 50 % остаточной опухолевой ткани, TRG 3 (по Мандарту). Учитывая хороший эффект ХЛТ, было решено провести еще 4 курса консолидирующей полихимиотерапии по схеме CapOx с последующим контрольным обследованием. Контрольная МРТ органов малого таза от 20.08.2016 (состояние после ХЛТ по сравнению с исследованием от 25.11.2015): изменение в опухолевой ткани — фиброз около 75 %

остаточной опухолевой ткани, TRG 2 (по Мандарту). При клиническом осмотре констатирован полный ответ опухоли на лечение.

Для оценки клинического ответа 10.12.2017 проведена контрольная МРТ органов малого таза (табл. 2, рис. 7).

Тотальная колоноскопия: по передней стенке в нижней трети ампулы прямой кишки, в зоне ранее располагавшейся опухоли определяется зона рубцовых изменений (рис. 8), взята биопсия. Гистологическое заключение: фрагменты оболочки толстой кишки с признаками

Таблица 2. Сравнение данных магнитно-резонансной томографии в динамике до проведения курса химиолучевой терапии и через 2 года после него
Table 2. Comparison of magnetic resonance imaging findings before the course of chemoradiotherapy and 2 years after it

Показатель Parameter	Данные магнитно-резонансной томографии MRI findings	
	До проведения курса химиолучевой терапии Before the course of chemoradiotherapy	После проведения курса химиолучевой терапии After the course of chemoradiotherapy
Дистальный край Distal margin	47 мм от анального края 47 mm from the anal margin	50 мм от анального края 50 mm from the anal margin
Протяженность Length	57 мм 57 mm	35 мм 35 mm
T	На 9–3 ч условного циферблата инфильтрирует мезоректальную фасцию. Инвазия опухоли в мезоректальную клетчатку 16 мм Infiltration of the mesorectal fascia at 9–3 o'clock. Tumor invasion into mesorectal tissue (16 mm)	Определяется рубец в зоне ранее располагавшейся первичной опухоли A scar in the area of the primary tumor
N+	Не менее 10 лимфатических узлов размерами до 14 × 9 мм в мезоректальной клетчатке. В запирающей области слева единичный лимфатический узел размером до 6 мм At least ten 14 × 9 mm lymph nodes. One lymph node <6 mm in the left obturator area	Ранее определяемые регионарные лимфатические узлы и лимфатический узел в запирающей ямке — без признаков опухолевого поражения Earlier detected regional lymph nodes and the lymph node in the obturator fossa demonstrate no signs of tumor lesion
CRM	+	—
EMVI	+	—
MPT-стадия MRI stage	mrT3dN2bM0	ymrT0N0M0

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

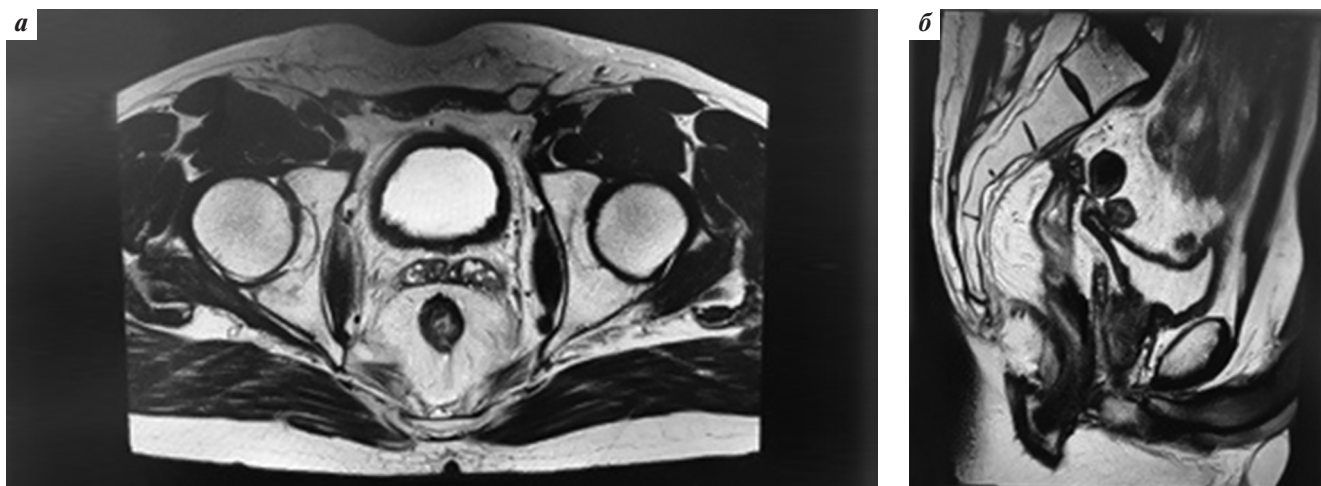


Рис. 7. Данные магнитно-резонансной томографии в аксиальной (а) и сагиттальной (б) проекциях через 2 года после проведенного курса неoadъювантной химиолучевой терапии: полный регресс как первичной опухоли, так и метастатически измененных лимфатических узлов
Fig. 7. Axial (a) and sagittal (b) magnetic resonance images obtained 2 years after a course of neoadjuvant chemoradiotherapy: complete regression of both primary tumor and lymph node metastases

атрофии, без элементов опухолевого роста. В остальных отделах прямой и ободочной кишок — без патологических изменений.

Пациенту было рекомендовано проведение хирургического лечения, но от предложенной операции в объеме брюшно-анальной резекции прямой кишки он отказался. Случай повторно был обсужден мультидисциплинарной командой; учитывая полный клинический ответ опухоли и отказ пациента от хирургического вмешательства, было решено включить больного в группу пациентов с полным клиническим ответом после курса ХЛТ, которым не проводилось хирургическое вмешательство, где он и находится под контролем координатора группы на протяжении более 4 лет без признаков заболевания.

Пациент наблюдался у онколога по месту жительства и каждые 3 мес проходил контрольную МРТ.

В зоне ранее расположенной первичной опухоли определяется фиброзный рубец без достоверных данных, указывающих на наличие опухоли, что подтверждалось данными неоднократных гистологических исследований биоптата из этой зоны.

Представленный гипофракционный режим ЛТ по пролонгированной программе на этапе неoadъювантной ХЛТ больных местно-распространенным РПК уже в течение нескольких лет применяется в отделении радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Преимуществом данной методики является то, что в гипофракционном курсе ЛТ за счет увеличения РОД уменьшено количество фракций, благодаря чему сокращена длительность курса ЛТ. Увеличение РОД стало возможным за счет использования сложных программ многопольного лучевого воздействия и особенно современных 3D-технологий планирования и проведения ЛТ, позволивших защитить окружающие здоровые ткани и уменьшить вероятность лучевых повреждений. Использование технологии VMAT (RapidARC) позволило улучшить гомогенность дозного распределения по выбранным объемам облучения и тем самым уменьшить лучевую нагрузку на критические органы. Применение объемно-модулированной ЛТ арками VMAT позволило уменьшить время проведения 1 сеанса ЛТ по сравнению с IMRT с 20–30 до 3–5 мин. Гипофракционный режим ЛТ за счет сокращения количества сеансов позволил уменьшить продолжительность курса ЛТ с 38 до 22 дней, что, помимо улучшения переносимости курса ЛТ пациентами, также позволит уменьшить

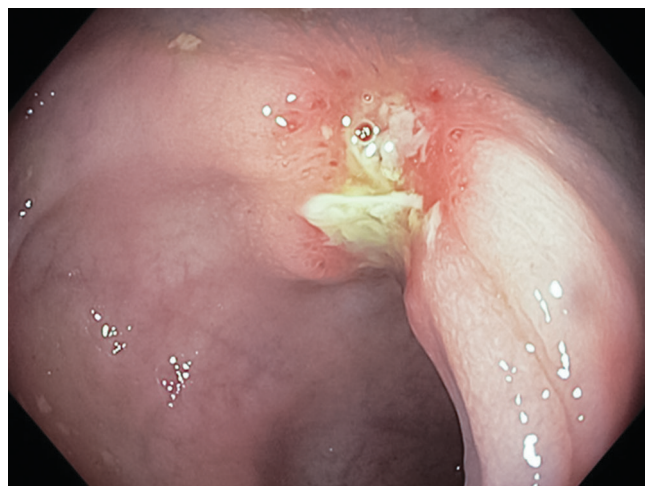


Рис. 8. Данные колоноскопии после химиолучевой терапии: в нижней трети ампулы прямой кишки, на 5 см от анального канала, где ранее располагалась опухоль, на 12–1 ч условного циферблата по передней стенке определяется рубец

Fig. 8. Colonoscopy results after chemoradiotherapy: there is a scar in the anterior wall of the lower third of the rectum located 5 cm from the anal canal (the site of primary tumor) at 12–1 o'clock

эксплуатацию и увеличить срок работы дорогостоящего оборудования, что, несомненно, имеет значительный экономический эффект.

Пролонгированный курс неoadъювантной ЛТ в режиме стандартного фракционирования в комбинации с химиотерапией является стандартом лечения больных местно-распространенным РПК. Вместе с тем ее длительность тяжело переносится пациентами. Альтернативой данному курсу после дополнительного изучения в рамках клинических исследований может стать представленный гипофракционный режим по пролонгированной программе (РОД 4 Гр, СОД 40 Гр), который по эквивалентной дозе не уступает классическому режиму фракционирования (РОД 1,8–2,0 Гр, СОД 50–56 Гр).

Таким образом, проанализировав описанный клинический случай, коллектив авторов пришел к выводу о том, что нестандартная методика пролонгированного курса неoadъювантной ХЛТ в режиме гипофракционирования у больных местно-распространенным РПК не уступает в онкологических результатах по сравнению с классическим фракционированием, но при этом существенно сокращает продолжительность ХЛТ и, соответственно, время пребывания пациентов в стационаре.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wiggers T. Multidisciplinary treatment of locally advanced rectal cancer. *Eur J Cancer* 2007;5(Suppl):375–6.
2. Sauer R., Becker H., Hohenberger W. et al. Preoperative chemo/radiotherapy as compared with post-operative chemo/radiotherapy for locally advanced rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351(17):1731–40. DOI: 10.1056/NEJMoa040694.
3. Yi Li, Ji Wang, Xiaowei Ma et al. A review of neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Int J Biol Sci* 2016;12(8):1022–31. DOI: 10.7150/ijbs.15438.
4. Огнерубов Н.А., Артамонова Е.В. Современные подходы в лечении местно-распространенного рака прямой кишки. *Вестник ТГУ* 2012;17(2):638–41. [Ognerubov N.A., Artamonova E.V. New approaches to the treatment of locally advanced rectal cancer. *Vestnik TGU = Bulletin of Tomsk State University* 2012;17(2):638–41. (In Russ.)].
5. Erlandsson J., Holm T., Pettersson D. et al. Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2017;18(3):336–46. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30086-4.
6. Evans J., Bhoday J., Sizer B. et al. Results of a prospective randomised control 6 vs 12 trial: is greater tumour downstaging observed on post treatment MRI if surgery is delayed to 12-weeks versus 6-weeks after completion of neoadjuvant chemoradiotherapy. *Ann Oncol* 2016;27(Suppl 6):vi149 (abstr. 4520). DOI: 10.1093/annonc/mdw370.01.
7. Lefevre J.H., Mineur L., Kotti S. et al. Effect of interval (7 or 11 weeks) between neoadjuvant radiochemotherapy and surgery on complete pathologic response in rectal cancer: a multicenter, randomized, controlled trial (GRECCAR-6). *J Clin Oncol* 2016;34(31):3773–80. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.6049.
8. Барсуков Ю.А., Ткачев С.И., Николаев А.В. и др. Комплексное лечение больных с раком прямой кишки с использованием неoadъювантной термохимиолучевой терапии. *Онкологическая колопроктология* 2014;(3):23–8.
9. Brenner D.J. Fractionation and late rectal toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60(4):1013–5. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2004.04.014.

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

Статья поступила: 16.09.2019. **Принята к публикации:** 24.10.2019.
Article received: 16.09.2019. **Accepted for publication:** 24.10.2019.

29–30 ноября

ПРИГЛАШАЕМ ВАС К УЧАСТИЮ В МЕРОПРИЯТИИ

РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС ПО КОЛОРЕКТАЛЬНОМУ РАКУ 2019

Место проведения:
«Холлидей Инн Лесная»
г. Москва, ул. Лесная, д. 15

