

Тазовая хирургия и онкология

Ежеквартальный научно-практический рецензируемый журнал

Pelvic Surgery and Oncology

*Независимое наблюдательное
исследование по оценке
токсичности и эффективности
биоаналога бевацизумаба
во 2-й линии лечения
метастатического рака
толстой кишки в рутинной
клинической практике*

*Оценка риска
послеоперационной летальности
при экстренной хирургии
осложненного
колоректального рака*

*Особенности лечения
редких форм
стромально-клеточных
опухолей яичников*

1

ТОМ 11
2021

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

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

Тазовая хирургия И ОНКОЛОГИЯ

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

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

<http://ok.abvpress.ru>

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

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

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

О С Н О В А Н В 2 0 1 0 Г .

Учредитель:
ООО «ИД «АБВ-пресс»

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

e-mail: abv@abvpress.ru

www.abvpress.ru

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

Редактор А.В. Лукина
Координатор В.Е. Бугаёв
Корректор М.А. Андросова
Дизайн Е.В. Степанова
Верстка О.В. Гончарук

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

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

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

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

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

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

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

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

Тазовая хирургия и онкология.
2021. Том 11. № 1. 1–60.
Сдано в печать: 24.05.2021.

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

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

1 **ТОМ 11**
'21

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

Аюпов 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)

Денгына Наталья Владимировна, к.м.н., заведующая отделением лучевой терапии ГБУЗ «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)

Перовошиков 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)

Гонадзе 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)

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pelvic Surgery and Oncology

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

QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

<http://ok.abvpress.ru>

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

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

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

FOUNDED IN 2010

1 VOL. 11
'21

Founder:

PH "ABV-Press"

Editorial Office:

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

e-mail: abv@abvpress.ru

www.abvpress.ru

Articles should be sent

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

Editor A.V. Lukina

Coordinating Editor V.E. Bugayov

Proofreader M.A. Androsova

Designer E.V. Stepanova

Maker-up O.V. Goncharuk

Subscription & Distribution Service

*I.V. Shurgaeva, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru*

Project Manager

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

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

of Communications, Information

Technologies, and Mass Media

PI № FS 77-76541 dated

09 August 2019.

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

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

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

ISSN: 2686-9594 (Print)

ISSN: 2686-7435 (Online)

Pelvic Surgery and Oncology.

2021. Vol. 11. No. 1. 1–60.

Submitted: 24.05.2021.

© PH "ABV-Press", 2021

Pressa Rossii catalogue index: 80011

Printed at the Mail Technology Ltd
105082, Moscow, Perevedenovsky
lane, 13 building 16.

3000 copies. Free distribution.

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

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)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

FOREIGN EDITORS

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

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

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

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

Содержание

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

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

<i>М.Ю. Федянин, Ф.В. Моисеенко, М.А. Лядова, В.Н. Воробьева, В.В. Петкау, А.В. Фатеева, Е.С. Кузьмина, О.Ю. Новикова, В.А. Чубенко, Н.Х. Абдулова, А.А. Кудрявцев, Е.О. Игнатова, Р.Р. Шакиров, О.А. Пардабекова, Л.В. Киндялова, С.П. Пелих, О.А. Гладков, С.А. Тюляндин, А.А. Трякин</i> Независимое наблюдательное исследование по оценке токсичности и эффективности биоаналога бевацизумаба во 2-й линии лечения метастатического рака толстой кишки в рутинной клинической практике	11
<i>С.Н. Щаева, Л.А. Магидов</i> Оценка риска послеоперационной летальности при экстренной хирургии осложненного колоректального рака.	21
<i>А.М. Бейшембаев</i> Особенности лечения редких форм стромально-клеточных опухолей яичников: серия клинических наблюдений.	28

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

<i>А.О. Атрощенко, Д.О. Киселев, С.В. Поздняков, А.В. Тетерин, Д.Л. Давидович</i> Эволюция лечения свищей прямой кишки: от резекционных методов к лазерной абляции FiLaC®	35
<i>В.А. Алиев, З.З. Мамедли, Ю.А. Барсуков, З.А. Дудаев, П.А. Тихонов, Д.В. Подлужный, С.Г. Гайдаров</i> Метастатический колоректальный рак. Эволюция лечебных подходов: взгляд хирурга-онколога	42

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ	60
-------------------------------------	-----------

Contents

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

ORIGINAL REPORT

<i>M. Yu. Fedyanin, F.V. Moiseenko, M.A. Lyadova, V.N. Vorobyeva, V.V. Petkau, A.V. Fateeva, E.S. Kuzmina, O. Yu. Novikova, V.A. Chubenko, N.Kh. Abduloeva, A.A. Kudryavtsev, E.O. Ignatova, R.R. Shakirov, O.A. Pardabekova, L.V. Kindyalova, S.P. Pelikh, O.A. Gladkov, S.A. Tjulandin, A.A. Tryakin</i> Toxicity and efficacy of biosimilar bevacizumab in the second-line therapy for metastatic colon cancer in routine clinical practice: results of an independent observational study	12
<i>S.N. Shchaeva, L.A. Magidov</i> Assessing the risk of postoperative mortality in patients undergoing emergency surgery for complicated colorectal cancer	21
<i>A.M. Beishembaev</i> Features of treatment rare forms of stromal cell ovarian tumors	28

LITERATURE REVIEW

<i>A.O. Atroshchenko, D.O. Kiselev, S.V. Pozdnyakov, A.V. Teterin, D.L. Davidovich</i> Evolution of treatment for rectal fistula: from resection to FiLaC® laser ablation.	35
<i>V.A. Aliev, Z.Z. Mamedli, Yu.A. Barsukov, Z.A. Dudaev, P.A. Tikhonov, D.V. Podluzhnyy, S.G. Gaydarov</i> Metastatic colorectal cancer. Evolution of treatment strategies: surgeons' point of view	42

INFORMATION FOR AUTORS	60
------------------------------	----

ОТ РЕДАКЦИИ



Многоуважаемые коллеги!

Мы рады представить вашему вниманию очередной номер «Тазовой хирургии и онкологии». Важный вопрос, который поднимают М.Ю. Федянин и соавт. в этом выпуске, – дефицит клинических исследований биоаналогов. Вопрос эквивалентности биоаналогов до сих пор часто поднимается в научных дискуссиях. Проведение исследований, подобных представленному в данном номере, может повысить доверие клиницистов и продемонстрировать возможность качественного производства лицензированных молекул.

С.Н. Щаева и соавт. представили детальный анализ причин послеоперационной летальности при экстренной хирургии колоректального рака. До широкого распространения в стране скрининговых программ совершенствование алгоритмов экстренной хирургической помощи будет сохранять очень высокое влияние на снижение смертности от колоректального рака. Анализ большого клинического материала позволяет анализировать данные из реальной клинической практики в нашей стране.

Лечение метастатического колоректального рака – один из наиболее сложных разделов онкопроктологии. Широкие возможности персонализированной медицины значительно усложнили алгоритмы построения тактики лечебного процесса. Современные клинические рекомендации допускают практически любую последовательность применения известных методов лечения в зависимости от конкретной клинической ситуации. Как не запутаться в актуальных алгоритмах лечения – описано в публикации В.А. Алиева и соавт.

Эти и другие вопросы освещены в новом выпуске журнала. Будем рады осветить интересующие вас вопросы в последующих изданиях.

*Искренне ваша,
редакционная коллегия*

Независимое наблюдательное исследование по оценке токсичности и эффективности биоаналога бевацизумаба во 2-й линии лечения метастатического рака толстой кишки в рутинной клинической практике

М.Ю. Федянин¹, Ф.В. Моисеенко², М.А. Лядова³, В.Н. Воробьева⁴, В.В. Петкау⁵, А.В. Фатеева^{6,7}, Е.С. Кузьмина⁸, О.Ю. Новикова⁹, В.А. Чубенко², Н.Х. Абдуллова², А.А. Кудрявцев², Е.О. Игнатова², Р.Р. Шакиров², О.А. Пардабекова³, Л.В. Киндялова⁹, С.П. Пелих⁹, О.А. Гладков⁴, С.А. Тюлядин¹, А.А. Трякин¹

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

²ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., 68А;

³АО группа компаний «Медси», клиническая больница №1 «Медси»; Россия, 143442 Московская область, пос. Отрадное, Пятницкое шоссе, 6-й км, влд. 2, стр. 1А;

⁴ООО «Эвимед»; Россия, 454048 Челябинск, ул. Блюхера, 9В;

⁵ГБУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер»; Россия, 620036 Екатеринбург, ул. Соболева, 29;

⁶Медицинский центр ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет»; Россия, 690922 Владивосток, о. Русский, пос. Аякс, 10, корп. 25;

⁷ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер»; Россия, 690069 Владивосток, ул. Русская, 57А;

⁸ГБУЗ «Салехардская окружная клиническая больница»; Россия, 629001 Салехард, ул. Мира, 39;

⁹КГБУЗ «Краевой клинический центр онкологии»; Россия, 680042 Хабаровск, Воронежское шоссе, 164

Контакты: Михаил Юрьевич Федянин fedianinmu@mail.ru

Цель исследования – сравнение эффективности и переносимости комбинации химиотерапии и оригинального бевацизумаба (Авастин) и биоаналога бевацизумаба фирмы «Биокад» (Авегра) у больных метастатическим раком толстой кишки во 2-й линии лечения.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ базы данных пациентов с метастатическим раком толстой кишки в рамках наблюдательного исследования работы 9 клиник РФ. Критерии включения: больные метастатическим или местно-распространенным раком толстой кишки; проведение терапии с включением бевацизумаба (Авастин или Авегра) во 2-й линии лечения. Основной критерий эффективности – общая выживаемость (ОВ). Дополнительные критерии: выживаемость без прогрессирования (ВБП), частота контроля болезни, частота нежелательных явлений, связанных с действием антиангиогенной терапии.

Результаты. В базе было идентифицировано 209 больных метастатическим раком толстой кишки, которым в 2014–2018 гг. проводилась 2-я линия лечения: с включением биоаналога бевацизумаба – у 37 (17,7 %) пациентов, оригинального бевацизумаба – у 90 (43 %), без таргетной терапии – у 82 (39,3 %). Группы статистически значимо не различались по основным прогностическим признакам. Частота контроля болезни составила 59,5 % в группе биоаналога, 58,9 % в группе оригинального бевацизумаба и 50 % в группе без таргетной терапии. Медиана ВБП составила 6 мес в группе химиотерапии и 8 мес в группах с бевацизумабом (отношение рисков (ОР) 0,77; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,65–0,91; $p = 0,002$), различий между биоаналогом и оригинальным бевацизумабом не отмечено (ОР 1,3; 95 % ДИ 0,81–2,1; $p = 0,3$). Медиана ОВ составила 16 мес в группе химиотерапии, 30 мес в группе биоаналога и 20 мес в группе оригинального бевацизумаба (ОР 0,89; 95 % ДИ 0,72–1,1; $p = 0,3$). Отмечена тенденция к более высокой ОВ при применении биоаналога (ОР 0,44; 95 % ДИ 0,17–1,1; $p = 0,08$). Токсичность, ассоциированная с применением бевацизумаба, была ограничена только артериальной гипертензией. Последняя зарегистрирована у 4 пациентов, из них только у 1 пациента она была III степени тяжести.

Выводы. ВБП во 2-й линии терапии не различалась между сравниваемыми препаратами антител, ОВ была выше в группе биоаналога. Препараты обладали сравнимой токсичностью. На фоне терапии биоаналогом наблюдалась меньшая частота развития артериальной гипертензии и протеинурии. Необходимо

дополнительное проспективное наблюдательное исследование по оценке эффективности и переносимости биоаналога бевацизумаба при раке толстой кишки.

Ключевые слова: рак толстой кишки, антиангиогенная терапия, биоаналоги, бевацизумаб, Авастин

Для цитирования: Федянин М.Ю., Моисеенко Ф.В., Лядова М.А. и др. Независимое наблюдательное исследование по оценке токсичности и эффективности биоаналога бевацизумаба во 2-й линии лечения метастатического рака толстой кишки в рутинной клинической практике. Тазовая хирургия и онкология 2021;11(1):11–20. DOI: 10.17650/2686-9594-2021-11-1-11-20.

Toxicity and efficacy of biosimilar bevacizumab in the second-line therapy for metastatic colon cancer in routine clinical practice: results of an independent observational study

M. Yu. Fedyanin¹, F. V. Moiseenko², M. A. Lyadova³, V. N. Vorobyeva⁴, V. V. Petkau⁵, A. V. Fateeva^{6,7}, E. S. Kuzmina⁸, O. Yu. Novikova⁹, V. A. Chubenko², N. Kh. Abduloeva², A. A. Kudryavtsev², E. O. Ignatova², R. R. Shakirov², O. A. Pardabekova³, L. V. Kindyalova⁹, S. P. Pelikh⁹, O. A. Gladkov⁴, S. A. Tjulandin¹, A. A. Tryakin¹

¹N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse; Moscow 115478, Russia;

²Saint Petersburg Clinical Research Center for Specialized Medical Care (Oncology); 68A Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;

³Group of companies "Medsi", Clinical Hospital No. 1 "Medsi"; Build. 1A, possession 2, 6th km Pyatnitskoe Shosse, Otradnoe, Moscow Region 143442, Russia;

⁴Evimed LLC; 9B Blyukhera St., Chelyabinsk 454048, Russia;

⁵Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary; 29 Soboleva St., Ekaterinburg 620036, Russia;

⁶Medical Center, Far Eastern Federal University; 10/25 Ayaks, Russkiy Island, Vladivostok 690922, Russia;

⁷Primorsky Regional Oncological Dispensary; 57A Russkaya St., Vladivostok 690069, Russia;

⁸Salekhard Regional Clinical Hospital; 39 Mira St., Salekhard 629001, Russia;

⁹Regional Clinical Center of Oncology; 164 Voronezhskoe Shosse, Khabarovsk 680042, Russia

Contacts: Mikhail Yuryevich Fedyanin fedyaninmu@mail.ru

Objective: to compare the efficacy and tolerability of second-line chemotherapy with original bevacizumab (Avas-tin) and biosimilar bevacizumab produced by "Biocad" (Avegra) in patients with metastatic colon cancer.

Materials and methods. This retrospective observational study included patients with metastatic colon cancer treated in 9 clinics in the Russian Federation. Inclusion criteria were as follows: metastatic or locally advanced colon cancer and second-line therapy with bevacizumab (Avastin or Avegra). The primary outcome measure was overall survival (OS). Secondary outcome measures included progression-free survival (PFS), disease control rate (DCR), and incidence of adverse events associated with antiangiogenic therapy.

Results. We identified 209 patients with metastatic colon cancer who received second-line therapy with biosimilar bevacizumab ($n = 37$; 17.7 %) or original bevacizumab ($n = 90$; 43 %) or no targeted therapy ($n = 82$; 39.3 %) between 2014 and 2018. Patients in these three groups were matched for their main prognostic characteristics. The DCR was 59.5 % in the group of biosimilar bevacizumab, 58.9 % in the group of original bevacizumab, and 50 % in the control group (without targeted therapy). PFS was 6 months in the chemotherapy group and 8 months in the groups of bevacizumab (hazard ratio (HR) 0.77; 95 % confidence interval (CI) 0.65–0.91; $p = 0.002$); the difference in PFS between patients receiving biosimilar bevacizumab and original bevacizumab was insignificant (HR 1.3; 95 % CI 0.81–2.1; $p = 0.3$). Median OS was 16 months in the chemotherapy group, 30 months in the biosimilar bevacizumab group, and 20 months in the original bevacizumab group (HR 0.89; 95 % CI 0.72–1.1; $p = 0.3$). We observed a tendency to longer OS in patients receiving biosimilar bevacizumab (HR 0.44; 95 % CI 0.17–1.1; $p = 0.08$). Bevacizumab-associated toxicity was limited to arterial hypertension and was registered in 4 patients with only one patient who developed grade III hypertension.

Conclusions. There was no significant difference in PFS between patients receiving biosimilar and original drug, while OS was higher in the group of biosimilar bevacizumab. Both medicines demonstrated similar toxicity. Therapy with biosimilar bevacizumab ensured lower incidence of hypertension and proteinuria compared to the original drug. An additional prospective observational study assessing the efficacy and tolerability of biosimilar bevacizumab in colon cancer patients is needed.

Key words: colon cancer, antiangiogenic therapy, biosimilars, bevacizumab, Avastin

For citation: Fedyanin M. Yu., Moiseenko F. V., Lyadova M. A. et al. Toxicity and efficacy of biosimilar bevacizumab in the second-line therapy for metastatic colon cancer in routine clinical practice: results of an independent observational study. Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology 2021;11(1):11–20. (In Russ.). DOI: 10.17650/2686-9594-2021-11-1-11-20.

Введение

Антиангиогенная терапия может быть использована в комбинации с химиотерапией у пациентов с метастатическим раком толстой кишки независимо от локализации опухоли и молекулярного статуса генов *KRAS*, *NRAS* и *BRAF*, а также наличия микросателлитной нестабильности [1–4]. Метаанализ исследований, посвященных применению бевацизумаба при метастатическом раке толстой кишки, показал снижение риска прогрессирования болезни на 34 % (отношение рисков (ОР) 0,66; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,55–0,77; $p < 0,0001$), а риска смерти – на 16 % (ОР 0,84; 95 % ДИ 0,77–0,92; $p = 0,0001$) при назначении бевацизумаба с химиотерапией [5].

В 2015 г. в РФ был зарегистрирован биоаналог бевацизумаба, произведенный фармацевтической фирмой «Биокад», – Авегра. В соответствии с регистрационными правилами для расширения регистрации биоаналога на все зарегистрированные для оригинального препарата нозологии достаточно было доказать фармакокинетическую и клиническую эквивалентность оригинальному моноклональному антителу при одной из нозологий. В исследование по изучению эквивалентности 2 препаратов моноклональных антител было включено лишь 138 пациентов с метастатическим раком легкого [6]. Также за последние 4 года завершены или проводятся исследования по крайней мере еще 20 биоаналогов бевацизумаба в мире, большая часть из которых – у пациентов с немелкоклеточным раком легкого [7].

Таким образом, после окончания регистрационных исследований биоаналогов у онкологов не может быть достаточно данных об эффективности препаратов при конкретных локализациях опухолевого процесса, в частности при метастатическом раке толстой кишки. Ранее нами была оценена эффективность и переносимость биоаналога бевацизумаба на опыте 1 клинического центра [8]. Выводом данной работы явился тезис о том, что при приемлемой токсичности, но недостаточной медиане продолжительности наблюдения невозможно высказаться о реальной выживаемости больных, которым проводилась химиотерапия в комбинации с Авегрой. В связи с этим было инициировано независимое наблюдательное исследование по оценке токсичности и эффективности биоаналога бевацизумаба в лечении метастатического рака толстой кишки в рутинной клинической практике. В настоящей статье будут представлены результаты сравнения препаратов в комбинации с химиотерапией 2-й линии.

Цель исследования – сравнение эффективности и переносимости комбинации химиотерапии и оригинального бевацизумаба (Авастин) и биоаналога бевацизумаба фирмы «Биокад» (Авегра) у больных метастатическим раком толстой кишки во 2-й линии лечения.

Материалы и методы

Нами проведен ретроспективный анализ проспективно ведущейся базы данных пациентов с метастатическим раком толстой кишки в рамках наблюдательного исследования 9 клиник 7 регионов РФ (рис. 1).

Критериями включения в анализ явились:

- пациенты с метастатическим или местно-распространенным раком толстой кишки;
- проведение терапии 2-й линии с включением бевацизумаба (Авастин или Авегра).

Основной критерий эффективности – общая выживаемость (ОВ), которую рассчитывали с момента начала 2-й линии терапии до даты смерти от любой причины или даты последнего наблюдения. Ситуации, когда у пациента не была зарегистрирована смерть на момент последнего наблюдения, рассматривали как цензурированные события.

Вторичные критерии:

- выживаемость без прогрессирования (ВБП), которая рассчитывалась с момента начала 2-й линии терапии до даты прогрессирования или смерти от любой причины или даты последнего наблюдения;
- частота контроля болезни, которая рассчитывалась как доля пациентов с объективным эффектом или стабилизацией от общего числа пациентов;
- частота нежелательных явлений, связанных с действием антиангиогенной терапии, которая рассчитывалась как доля пациентов с нежелательными явлениями от общего числа пациентов.

Статистическая гипотеза не предполагалась в связи с ретроспективным анализом базы данных пациентов из наблюдательного исследования. Выживаемость рассчитывали по методу Каплана–Мейера. Сравнение групп больных по выживаемости проводили в зависимости от статистической ситуации с помощью *log-rank*-теста, тестов Бреслоу–Уилкоксона, Тарона–Уэра или Сох-анализа. Для переменных, отражающих различные признаки, применяли методы описательной статистики. Статистический анализ выполняли с помощью программ статистического пакета SPSS (IBM® SPSS® Statistics v. 20).

Результаты

В базе было идентифицировано 209 больных метастатическим раком толстой кишки, которым в 2014–2018 гг. проводилась химиотерапия 2-й линии. Из них 37 (17,7 %) пациентам проводилась терапия с включением биоаналога бевацизумаба, 90 (43 %) – оригинального препарата, 82 (39,3 %) – без таргетного препарата. Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

При сравнении 3 групп статистически значимых различий по основным прогностическим признакам не выявлено (см. табл. 1). Отмечена более частая недооценка состояния регионарных лимфатических узлов первичной опухоли в группе оригинального бевацизумаба, хотя по частоте поражения метастазами



ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва / N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia, Moscow



ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург / Saint Petersburg Clinical Research Center for Specialized Medical Care (Oncology), Saint Petersburg



Клиническая больница № 1 «Медси», Москва / Clinical Hospital No. 1 "Medsi", Moscow



ООО «Эвимед», Челябинск / Evimed LLC, Chelyabinsk



Медицинский центр ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет», Владивосток / Medical Center, Far Eastern Federal University, Vladivostok



ГАОУ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», Екатеринбург / Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary, Ekaterinburg



ГБУЗ «Салехардская окружная клиническая больница», Салехард / Salekhard Regional Clinical Hospital, Salekhard



КГБУЗ «Краевой клинический центр онкологии», Хабаровск / Regional Clinical Center of Oncology, Khabarovsk



ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер», Владивосток / Primorsky Regional Oncological Dispensary, Vladivostok

Рис. 1. Клиники, принимавшие участие в наблюдательном исследовании

Fig. 1. Clinics that participated in the observational study

лимфатических узлов различий не выявлено. Чаще всего во 2-й линии назначался режим с включением иринотекана — 48,8–64,9 % случаев. Среднее количество курсов химиотерапии во 2-й линии составило 6 для группы без таргетных препаратов и 8 — в группах биоаналога и оригинального бевацизумаба.

Результаты оценки непосредственной эффективности представлены в табл. 2. Частота объективных эффектов была выше в группе оригинального бевацизумаба, однако частота контроля болезни не различалась между сравниваемыми группами (Авегра против Авастина) и составила 59,5 и 58,9 % соответственно. Данные показатели были выше, чем в группе только химиотерапии (50 %). Следует отметить, что в группе оригинального бевацизумаба чаще отсутствовали данные об оценке непосредственной эффективности — 28,9 % против 16,2 % в группе биоаналога.

При медиане наблюдения 9 (1–68) мес медиана ВБП составила 6 мес в группе химиотерапии и 8 мес в группах с бевацизумабом (ОР 0,77; 95 % ДИ 0,65–0,91; $p = 0,002$), различий между Авегрой и Авастином

не отмечено (ОР 1,3; 95 % ДИ 0,81–2,1; $p = 0,3$) (рис. 2). Медиана ОВ составила 16 мес в группе химиотерапии, 30 мес в группе биоаналога и 20 мес в группе оригинального бевацизумаба (ОР 0,89; 95 % ДИ 0,72–1,1; $p = 0,3$). При сравнении группы химиотерапии и объединенных групп с бевацизумабом отмечена тенденция к увеличению ОВ: медиана ОВ составила 16 и 20 мес соответственно (ОР 0,71; 95 % ДИ 0,48–1,06; $p = 0,09$). Также отмечена тенденция к более высокой ОВ при применении Авегры в сравнении с Авастином (ОР 0,44; 95 % ДИ 0,17–1,1; $p = 0,08$) — и статистически значимо выше в сравнении с группой только химиотерапии (ОР 0,35; 95 % ДИ 0,14–0,89; $p = 0,027$). Различий между группами химиотерапии и оригинального бевацизумаба не отмечено (ОР 0,8; 95 % ДИ 0,54–1,2; $p = 0,3$) (рис. 3).

Данные о токсичности, ассоциированной с применением бевацизумаба, представлены в табл. 3. Наиболее часто отмечалась артериальная гипертензия — у 13,5 % пациентов в группе биоаналога и у 21,1 % пациентов в группе оригинального препарата. Также

Таблица 1. Характеристика пациентов

Table 1. Patient characteristics

Показатель Parameter	Химиотерапия (n = 82) Chemotherapy (n = 82)	Химиотерапия + Авегра (n = 37) Chemotherapy + Avegra (n = 37)	Химиотерапия + Авастин (n = 90) Chemotherapy + Avastin (n = 90)	p
Возраст, среднее (мин.—макс; σ), лет Mean age (min—max; σ), years	58 (38–80; 9)	53 (30–75; 12)	56 (32–75; 10)	0,2
Женский пол, n (%) Females, n (%)	48 (58,5)	26 (70,3)	48 (53,3)	0,2
Стадия заболевания, n (%): Disease stage, n (%):				0,9
I	1 (1,2)	1 (2,7)	2 (2,2)	
II	8 (9,8)	3 (8,1)	9 (10,0)	
III	21 (25,6)	7 (18,9)	19 (21,1)	
IV	50 (61,0)	26 (70,3)	59 (65,6)	
нет данных no data	2 (2,4)	0	1 (1,1)	
T, n (%):				0,3
1	0	0	1	
2	4 (4,9)	3 (8,1)	5 (5,6)	
3	27 (32,9)	17 (45,9)	40 (44,4)	
4	43 (52,4)	17 (45,9)	34 (37,8)	
нет данных no data	8 (9,8)	0	10 (11,1)	
N, n (%):				0,03
0	25 (30,5)	10 (27)	19 (21,1)	
1	31 (37,8)	19 (51,4)	37 (41,1)	
2	16 (19,5)	8 (21,6)	13 (14,4)	
нет данных no data	8 (9,8)	0	21 (23,3)	
Синхронные метастазы, n (%) Synchronous metastases, n (%)	50 (61,0)	26 (70,3)	59 (65,6)	0,6
Правосторонняя локализация, n (%) Right-sided, n (%)	20 (24,4)	9 (24,3)	24 (26,7)	0,9
Удаление первичной опухоли, n (%) Primary tumor removed, n (%)	70 (85,4)	28 (75,7)	77 (85,6)	0,3
Лучевая терапия, n (%) Radiotherapy, n (%)	1 (1,2)	0	3 (3,3)	0,5
Адъювантная химиотерапия, n (%): Adjuvant chemotherapy, n (%):	23 (28)	6 (16,2)	25 (27,7)	
фторпиримидины fluoropyrimidines	10 (43,5)	2 (33,3)	12 (48)	0,4
фторпиримидины с оксалиплатином fluoropyrimidines with oxaliplatin	13 (56,5)	4 (66,7)	13 (52)	0,8
Метастазы в печени, n (%) Liver metastases, n (%)	64 (78,0)	31 (83,8)	62 (68,9)	0,2
Метастазы в забрюшинных лимфатических узлах, n (%) Retroperitoneal lymph node metastases, n (%)	19 (23,2)	8 (21,6)	22 (24,4)	0,9
Рецидив, n (%) Relapse, n (%)	7 (8,5)	2 (5,4)	5 (5,6)	0,7
Метастазы в легких, n (%) Lung metastases, n (%)	25 (30,5)	15 (40,5)	24 (26,7)	0,3
Метастазы в лимфатические узлы средостения, n (%) Mediastinal lymph node metastases, n (%)	3 (3,7)	1 (2,7)	10 (11,1)	0,1
Метастазы в кости, n (%) Bone metastases, n (%)	1 (1,2)	3 (8,1)	4 (4,4)	0,1

Окончание табл. 1

End of table 1

Показатель Parameter	Химиотерапия (n = 82) Chemotherapy (n = 82)	Химиотерапия + Авегра (n = 37) Chemotherapy + Avegra (n = 37)	Химиотерапия + Авастин (n = 90) Chemotherapy + Avastin (n = 90)	p
Метастазы по брюшине, n (%) Peritoneal metastases, n (%)	8 (9,8)	4 (10,8)	19 (21,1)	0,1
Число органов с метастазами, n (%): Number of organs affected by metastasis, n (%):				0,5
1	47 (57,3)	18 (48,6)	45 (50,0)	
≥2	35 (42,7)	19 (51,4)	45 (50,0)	
Хирургия метастазов, n (%) Surgery for metastasis, n (%)	28 (34,1)	13 (35,1)	27 (30,0)	0,8
Статус по шкале ECOG, n (%): ECOG performance status, n (%):				0,06
0	10 (12,2)	4 (10,8)	1 (1,1)	
1	54 (65,9)	19 (51,4)	61 (67,8)	
2	2 (2,4)	1 (2,7)	1 (1,1)	
3	1 (1,2)	0	0	
нет данных no data	15 (18,3)	13 (35,1)	27 (30,0)	
mKRAS, n (%)	30 (36,6)	17 (45,9)	35 (38,9)	0,6
mNRAS, n (%)	1 (1,2)	0	1 (1,1)	1,0
mBRAF, n (%)	1 (1,2)	0	3 (3,3)	0,5
Режим химиотерапии 1-й линии, n (%): Regimen of first-line chemotherapy, n (%):				0,3
фторпиримидины fluoropyrimidines	8 (9,8)	1 (2,7)	11 (12,2)	
FOLFOX/XELOX	50 (61,0)	31 (83,8)	58 (64,4)	
FOLFIRI/XELIRI	20 (24,4)	5 (13,5)	15 (16,7)	
FOLFOXIRI	4 (4,9)	0	6 (6,7)	
Бевацизумаб в 1-й линии, n (%): Bevacizumab in first-line treatment, n (%):				<0,01
Авегра Avegra	8 (9,6)	12 (32,4)	2 (2,2)	
Авастин Avastin	21 (25,3)	2 (5,4)	17 (18,9)	
Эффект 1-й линии, n (%): Response to first-line treatment, n (%):				0,4
объективный эффект objective response	22 (26,8)	5 (13,5)	23 (25,6)	
стабилизация stable disease	40 (48,8)	16 (43,2)	41 (45,6)	
прогрессирование progressive disease	12 (14,6)	12 (32,4)	16 (17,8)	
нет данных no data	8 (9,8)	4 (10,8)	10 (11,1)	
Поддерживающая терапия в 1-й линии, n (%) Supporting first-line therapy, n (%)	12 (14,6)	9 (24,3)	17 (18,9)	0,4
Режим химиотерапии 2-й линии, n (%): Regimen of second-line chemotherapy, n (%):				0,04
фторпиримидины fluoropyrimidines	15 (18,3)	1 (2,7)	14 (15,6)	
FOLFOX/XELOX	27 (32,9)	12 (32,1)	17 (18,9)	
FOLFIRI/XELIRI	40 (48,8)	24 (64,9)	58 (64,4)	
FOLFOXIRI	0	0	1 (1,1)	
Назначение химиотерапии 3-й линии, n (%) Initiation of third-line chemotherapy, n (%)	55 (67,1)	19 (51,3)	35 (38,8)	<0,01
Медиана времени наблюдения (мин.—макс.), мес Median follow-up time (min—max), months	10 (1—35)	8 (1—26)	11 (1—68)	0,02

Таблица 2. Эффективность 2-й линии терапии в зависимости от применяемого режима лечения

Table 2. Efficacy of second-line therapy depending on the treatment regimen

Показатель Parameter	Химиотерапия (n = 82) Chemotherapy (n = 82)	Химиотерапия + Авегра (n = 37) Chemotherapy + Avegra (n = 37)	Химиотерапия + Авастин (n = 90) Chemotherapy + Avastin (n = 90)	p
Эффект 2-й линии терапии, n (%): Response to second-line treatment, n (%):				
объективный эффект objective response	4 (4,9)	3 (8,1)	17 (18,9)	0,04
стабилизация stable disease	37 (45,1)	19 (51,4)	36 (40,0)	
прогрессирование progressive disease	26 (31,7)	3 (15,8)	11 (12,2)	
нет данных no data	15 (18,3)	6 (16,2)	26 (28,9)	

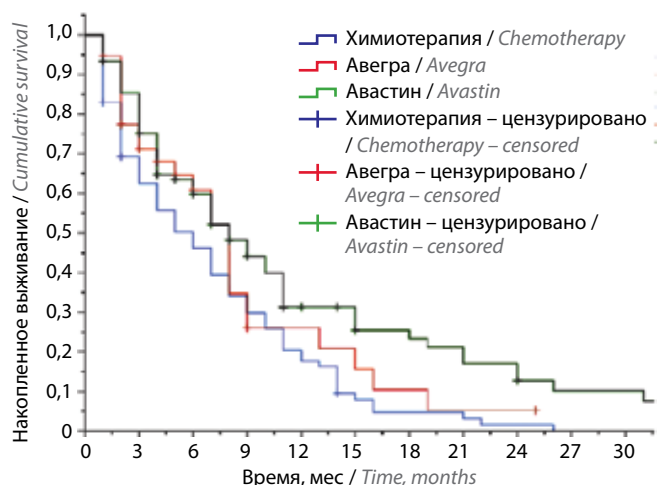


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования пациентов в зависимости от режима терапии

Fig. 2. Progression-free survival of patients depending on their treatment regimen

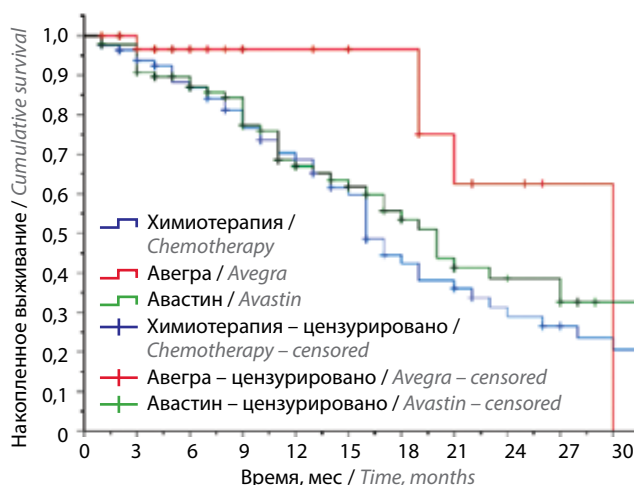


Рис. 3. Общая выживаемость пациентов в зависимости от режима терапии

Fig. 3. Overall survival of patients depending on their treatment regimen

при применении последнего чаще встречались тромботические осложнения, протеинурия.

Обсуждение

Проведенное нами исследование показало терапевтическую эквивалентность сравниваемых препаратов моноклональных антител — биоаналога и оригинального бевацизумаба в комбинации с химиотерапией во 2-й линии лечения пациентов с метастатическим раком толстой кишки. Показатели ВБП при применении бевацизумаба любого производителя были всегда выше в сравнении с цитостатическими комбинациями без антиангиогенного компонента и составили 8 мес. Это полностью соотносится с результатами лечения больных во 2-й линии в исследовании E3200, в котором добавление бевацизумаба, правда к режиму FOLF-ОХ, определило достижение медианы ВБП 7,3 мес [9]. Более высокие показатели ОВ в нашей работе, вероятно, обусловлены ретроспективным анализом данных, вы-

сокой частотой назначения 3-й и последующих линий терапии в сравнении с исследованием E3200; большей продолжительностью наблюдения за больными также можно объяснить и более высокие показатели ОВ в группе Авегры.

Следует отметить, что в нашей работе чаще во 2-й линии применялись режимы химиотерапии с включением иринотекана. К настоящему времени не опубликованы рандомизированные исследования по сравнению режимов FOLFIRI с бевацизумабом и FOLFIRI без бевацизумаба. В литературе представлены результаты исследования EAGLE (комбинация режима FOLFIRI с бевацизумабом в разных дозовых режимах), в котором медиана ВБП во 2-й линии составила 6,1 мес [10]. В 2013 г. были опубликованы данные по совокупному анализу проспективных и ретроспективных исследований II фазы по применению режима FOLFIRI с бевацизумабом во 2-й линии лечения. Авторы сообщили о частоте объективных эффектов 26 %, медиане ВБП

Таблица 3. Частота и степень нежелательных явлений, ассоциированных с применением бевацизумаба
Table 3. Incidence and grade of adverse events associated with bevacizumab

Нежелательные явления Adverse events	Химиотерапия + Авегра (n = 37) Chemotherapy + Avegra (n = 37)	Химиотерапия + Авастин (n = 90) Chemotherapy + Avastin (n = 90)	p
Артериальная гипертензия, n (%): Arterial hypertension, n (%):			
I степени grade I	2 (5,4)	17 (18,9)	0,07
II степени grade II	3 (8,1)	2 (2,2)	
III–IV степени grade III–IV	0	0	
Кровотечения, n (%): Bleeding, n (%):			
I степени grade I	1 (2,7)	2 (2,2)	0,9
II степени grade II	0	0	
III–IV степени grade III–IV	0	0	
Тромбоз и тромбоэмболия легочной артерии, n (%) Thrombosis and pulmonary embolism, n (%)	0	5 (5,5)	0,1
Перфорация полого органа желудочно-кишеч- ного тракта, n (%) Gastrointestinal perforation, n (%)	0	1 (1,1)	0,8
Протеинурия, n (%): Proteinuria, n (%):			
I степени grade I	0	5 (5,5)	0,1
II степени grade II	0	1 (1,1)	
III–IV степени grade III–IV	0	0	

8,3 мес и медиане ОВ 17,2 мес [11], что по показателям выживаемости соотносится с нашими результатами. И хотя в нашей работе применялись различные химиотерапевтические режимы, провести анализ с включением всех больных было возможным, так как по результатам рандомизированного исследования АЮ0604 не выявлено преимуществ назначения бевацизумаба с иринотекан- или оксалиплатинсодержащими режимами как по частоте объективных эффектов, так и в отношении показателей выживаемости [12].

В то же время частота объективных эффектов оказалась ниже как в группе оригинального препарата, так и в группе биоаналога в сравнении с исследованием Е3200 (18,9; 8,1 и 22,7 % соответственно). Это можно объяснить ретроспективным характером исследования, отсутствием у части пациентов данных об оценке с помощью компьютерной томографии, а иногда (особенно в группе оригинального препарата) и вообще отсутствием промежуточной оценки. Отметим, что по частоте достижения контроля болезни группы биоаналога и оригинального препарата не различались.

Учитывая ретроспективный характер исследования, не удалось полноценно провести оценку токсичности применяемых режимов терапии. Зарегистрированы

редкие случаи нежелательных явлений, наиболее часто относившихся к I–II степени тяжести. Несколько чаще артериальная гипертензия и тромбоэмболические явления были зарегистрированы в группе Авастина. Объяснением таких находок, кроме ретроспективного характера работы, является тот факт, что оригинальный препарат появился раньше, и врачи получили достаточный опыт в профилактике и лечении антиангиогенных осложнений к моменту появления Авегры.

Следует отметить некоторый скептицизм среди практикующих онкологов в отношении биоаналогов вообще и бевацизумаба в частности. Обусловлено это особенностями регистрации биоаналогов: достаточно показать фармакокинетическую эквивалентность и клиническую эффективность на 1 нозологии, чтобы получить показания к регистрации уже по всем показаниям оригинального препарата. Клиническая эквивалентность обычно изучается в исследованиях с большим числом пациентов. К примеру, что касается бевацизумаба, один из его последних биоаналогов (MYL-14020) производства Biocon Biologics Limited (Индия) изучался в рамках рандомизированного исследования в комбинации с карбоплатином и паклитакселем в сравнении с аналогичной комбинацией

с оригинальным бевацизумабом у 671 пациента с метастатическим немелкоклеточным раком легкого в 1-й линии терапии. Была доказана биоэквивалентность в отношении частоты объективных эффектов. Препарат уже одобрен для применения в Индии, однако в связи с невозможностью проверки производства в условиях эпидемии COVID-19 в США регистрация была отложена [13]. В США и странах Европейского Союза зарегистрированы биоаналоги бевацизумаба производства фирмы Amgen (Mvasi) в 2019 г. и Pfizer (Zirabeb) в 2020 г. В январе 2021 г. была подана заявка на регистрацию еще одного биоаналога бевацизумаба (BAT1706) производства Bio-Thera Solution (Китай), результаты исследования которого пока не опубликованы. При этом цены на первые 2 препарата ниже цены на оригинальный бевацизумаб на 19 и 12 % соответственно. Именно последний факт, при доказанной эффективности, позволяет сделать доступным современное лечение большему числу пациентов.

Выводы

Нами показана терапевтическая эквивалентность сравниваемых препаратов моноклональных антител: ВБП во 2-й линии между ними не различалась. Препараты обладали и сравнимой токсичностью. На фоне терапии биоаналогом наблюдалась меньшая частота развития артериальной гипертензии и протеинурии. Тем не менее отсутствие должного обследования и фиксация нежелательных явлений в ретроспективной работе делают необходимым проведение наблюдательного исследования с включением большего числа пациентов. В связи с этим было инициировано многоцентровое проспективное наблюдательное пострегистрационное исследование безопасности и эффективности применения препарата Авегра® Биокад (МНН: бевацизумаб) у пациентов с метастатическим колоректальным раком, получившее название «Союз-Аполлон», которое должно включить данные 747 пациентов, результаты ожидаются в 2022 г.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Федянин М.Ю., Гладков О.А., Гордеев С.С. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки и ректосигмоидного соединения. Практические рекомендации RUSSCO № 3s2, 2020 (том 10). С. 22. [Fedyanin M.Yu., Gladkov O.A., Gordeev S.S. et al. Practical recommendations for pharmacotherapy of colon and rectosigmoid cancer. Practical recommendations of the RUSSCO № 3s2, 2020 (Vol. 10). P. 22. (In Russ.)].
2. Федянин М.Ю., Полянская Е.М., Эльснукеева Х.Х.-М. и др. Необходимо ли добавлять антиангиогенную терапию к химиотерапии у пациентов с метастатическим раком толстой кишки и мутацией в гене *BRAF*? Результаты систематического обзора и метаанализа. Злокачественные опухоли 2020;10(2):36–44. [Fedyanin M.Yu., Polyanskaya E.M., Elsnukaeva Kh.Kh.-M. et al. Is it necessary to add antiangiogenic drugs to chemotherapy in patients with metastatic colon cancer and *BRAF* gene mutations? Systematic review and meta-analysis. Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumors 2020;10(2):36–44. (In Russ.)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-2-3.
3. Трякин А.А., Федянин М.Ю., Цуканов А.С. и др. Микросателлитная нестабильность как уникальная характеристика опухолей и предиктор эффективности иммунотерапии. Злокачественные опухоли 2019;9(4):59–69. [Tryakin A.A., Fedyanin M.Yu., Tsukanov A.S. et al. Microsatellite instability as a unique characteristic of tumors and a predictor of immunotherapy efficacy. Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumors 2019;9(4):59–69. (In Russ.)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-4-59-69.
4. Fedyanin M., Tryakin A., Vybarava A. et al. Maintenance therapy following first-line chemotherapy in metastatic colorectal cancer: toxicity and efficacy-single-institution experience. Med Oncol 2015;32(1):429. DOI: 10.1007/s12032-014-0429-2.
5. Jang H.J., Kim B.J., Kim J.H., Kim H. The addition of bevacizumab in the first-line treatment for metastatic colorectal cancer: an updated meta-analysis of randomized trials. Oncotarget 2017;8(42):73009–16. DOI: 10.18632/oncotarget.20314.
6. Орлов С.В., Фогт С.Н., Шустова М.С. Успешная регистрация отечественного биоаналога бевацизумаба — новые возможности эффективной терапии больных неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого. Исследования и практика в медицине 2015;2(4):132–36. [Orlov S.V., Fogt S.N., Shustova M.S. Successful approval of biosimilar bevacizumab produced in the Russian Federation: new opportunities for effective therapy in patients with non-squamous non-small cell lung cancer. Issledovaniya i praktika v meditsine = Research and Practice in Medicine 2015;2(4):132–36. (In Russ.)].
7. Taïeb J., Aranda E., Raouf S. et al. Clinical and regulatory considerations for the use of bevacizumab biosimilars in metastatic colorectal cancer. Clin Colorectal Cancer 2020;S1533-0028(20)30143-2. DOI: 10.1016/j.clcc.2020.10.005.
8. Федянин М.Ю., Эльснукеева Х.Х.-М., Покатаев И.А. и др. Эффективность и безопасность терапии биоаналога бевацизумаба в лечении больных метастатическим раком толстой кишки — серия клинических наблюдений. Фарматека 2018;10(363):55–9. [Fedyanin M.Yu., Elsnukaeva Kh.Kh.-M., Pokataev I.A. et al. Efficacy and safety of biosimilar bevacizumab in patients with metastatic colon cancer: case series. Farmateka = Pharmateca 2018;10(363):55–9. (In Russ.)]. DOI: 10.18565/pharmateca.2018.12.55-59.
9. Giantonio B.J., Catalano P.J., Meropol N.J. et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. J Clin Oncol 2007;25(12):1539–44.
10. Iwamoto S., Takahashi T., Tamagawa H. et al. FOLFIRI plus bevacizumab as second-line therapy in patients with metastatic colorectal cancer after first-line bevacizumab plus oxaliplatin-based therapy: the randomized phase III EAGLE study. Ann Oncol 2015;26(7):1427–33. DOI: 10.1093/annonc/mdv197.
11. Beretta G.D., Petrelli F., Stinco S. et al. FOLFIRI + bevacizumab as second-line therapy for metastatic colorectal cancer pretreated with oxaliplatin: a pooled

analysis of published trials. Med Oncol 2013;30(1):486.

DOI: 10.1007/s12032-013-0486-y.

12. Reinacher-Schick A.C., Arnold D., Dietrich G. et al. Activity of the combination of bevacizumab (Bev)

with capecitabine/irinotecan (CapIri/Bev) or capecitabine/oxaliplatin (CapOx/Bev) in advanced colorectal cancer (ACRC): A randomized phase II study of the AIO Colorectal Study Group (AIO trial 0604). J Clin Oncol 2008;26:A4030.

13. Socinski M.A., Hummel M., Bosje T. et al. A bioequivalence study of proposed bevacizumab biosimilar, MYL-1402O(A) vs EU-Avastin (B) and US-Avastin (C). J Clin Oncol 2017;35(Suppl 15):abstr.e14034. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.e14034.

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>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

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

Compliance with patient rights and principles of bioethics

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

Оценка риска послеоперационной летальности при экстренной хирургии осложненного колоректального рака

С.Н. Щаева¹, Л.А. Магидов²

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

²ОГБУЗ «Клиническая больница № 1»; Россия, 214006 Смоленск, ул. Фрунзе, 40

Контакты: Светлана Николаевна Щаева shaeva30@mail.ru

Цель исследования – изучение факторов, влияющих на летальность пациентов, перенесших экстренные хирургические вмешательства по поводу осложненного колоректального рака.

Материалы и методы. Ретроспективно изучены результаты лечения 112 пациентов, перенесших экстренные хирургические вмешательства по поводу осложненного колоректального рака в 3 клинических больницах г. Смоленска за период 2014–2019 гг. В исследование включены больные, перенесшие экстренные резекционные вмешательства по поводу кишечной непроходимости или перфорации опухоли, состояние которых оценивалось как среднетяжелое или тяжелое, соответствующие ASA II, III. Изучены клинические, лабораторные и опухолевые факторы, влияющие на послеоперационную летальность.

Результаты. Пол не оказывал статистически значимого влияния на послеоперационную летальность ($p = 0,69$). Средний возраст пациентов всей исследуемой когорты составил 65 (43–86) лет. Возраст не оказывал статистически значимого влияния на послеоперационную летальность, так как и среди умерших пациентов ($n = 19$), и среди выживших ($n = 93$) преобладали лица старше 60 лет ($p = 0,46$). Локализация опухоли не оказала статистически значимого влияния на послеоперационную летальность ($p = 0,27$). Из 19 больных с летальным исходом у 5 причиной смерти стала тромбоэмболия легочной артерии, у данных пациентов наблюдалось повышение уровня D-димера, различия с выжившими имеют статистически значимый характер ($p = 0,014$). Наименьшая летальность наблюдалась после перенесенных двухэтапных оперативных вмешательств с удалением опухоли на 2-м этапе по сравнению с другими видами операций ($p = 0,041$). С использованием многофакторной логистической регрессии установлены факторы с независимым влиянием на риск летального исхода: перфорация опухоли (отношение шансов (ОШ) 2,8; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,2–7,6; $p = 0,003$), тяжелая степень коморбидности (ОШ 1,6; 95 % ДИ 1,7–8,2; $p = 0,02$), уровень D-димера выше $510,1 \pm 10,2$ нг/л (ОШ 1,5; 95 % ДИ 1,3–4,5; $p = 0,01$), тип выполненной операции – резекционные вмешательства с формированием первичного анастомоза и двухэтапные оперативные вмешательства с удалением опухоли на 1-м этапе (ОШ 1,2; 95 % ДИ 1,1–6,3; $p = 0,04$).

Выводы. На уровень послеоперационной летальности наибольшее влияние оказывали перфорация опухоли, наличие заболеваний сердечно-сосудистой системы в сочетании с заболеваниями других систем, повышенный уровень D-димера в предоперационном периоде, выполнение резекционных вмешательств с формированием первичного анастомоза и двухэтапных оперативных вмешательств с удалением опухоли на 1-м этапе.

Ключевые слова: экстренная операция, колоректальный рак, обтурационная непроходимость, перфорация, послеоперационная летальность

Для цитирования: Щаева С.Н., Магидов Л.А. Оценка риска послеоперационной летальности при экстренной хирургии осложненного колоректального рака. Тазовая хирургия и онкология 2021;11(1):21–7. DOI: 10.17650/2686-9594-2021-11-1-21-27.

Assessing the risk of postoperative mortality in patients undergoing emergency surgery for complicated colorectal cancer

S.N. Shchaeva¹, L.A. Magidov²

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

²Clinical Hospital No. 1; 40 Frunze St., Smolensk 214006, Russia

Contacts: Svetlana Nikolaevna Shchaeva shaeva30@mail.ru

Objective: to analyze factors affecting the mortality of patients who have undergone emergency surgeries for complicated colorectal cancer.

Materials and methods. In this retrospective study, we evaluated treatment outcomes of 112 patients who underwent surgeries for complicated colorectal cancer in 3 clinical hospitals of Smolensk between 2014 and 2019. We included patients with moderate or severe disease (ASA II or III) who have undergone emergency resections for intestinal obstruction or tumor perforation. We assessed clinical, laboratory, and tumor-associated factors affecting postoperative mortality.

Results. Patients' gender had no significant impact on postoperative mortality ($p = 0.69$). Mean age of study participants was 65 years (range: 43–86 years). Age also did not affect postoperative mortality; most of the patients both among those died ($n = 19$) and survived ($n = 93$) were older than 60 years ($p = 0.46$). We observed no significant correlation between tumor location and postoperative mortality ($p = 0.27$). Of 19 patients with lethal outcomes, five died due to pulmonary embolism. They have elevated level of D-dimer, which was significantly higher than that in survivors ($p = 0.014$). The lowest mortality was observed in patients who have undergone two-stage surgeries with tumor removed at the second stage compared to patients operated on using other techniques ($p = 0.041$). Using multivariate logistic regression, we identified independent factors that affected mortality. They included: tumor perforation (odds ratio (OR) 2.8; 95 % confidence interval (CI) 1.2–7.6; $p = 0.003$), severe comorbidity (OR 1.6; 95 % CI 1.7–8.2; $p = 0.02$), D-dimer level $>510.1 \pm 10.2$ ng/L (OR 1.5; 95 % CI 1.3–4.5; $p = 0.01$), type of surgery, namely resections with primary anastomosis formation and two-stage surgeries with tumor removal at the first stage (OR 1.2; 95 % CI 1.1–6.3; $p = 0.04$).

Conclusions. Tumor perforation, cardiovascular disease in combination with other comorbidities, type of surgery (resections with primary anastomosis formation and two-stage surgeries with tumor removal at the first stage), and elevated preoperative level of D-dimer had the most significant impact on postoperative mortality.

Key words: emergency surgery, colorectal cancer, intestinal obstruction, perforation, postoperative mortality

For citation: Shchaeva S.N., Magidov L.A. Assessing the risk of postoperative mortality in patients undergoing emergency surgery for complicated colorectal cancer. Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology 2021;11(1):21–7. (In Russ.). DOI: 10.17650/2686-9594-2021-11-1-21-27.

Колоректальный рак (КРР) устойчиво удерживает 3-е место в структуре онкологической заболеваемости у мужчин и 2-е место у женщин [1]. Несмотря на то, что плановая хирургическая операция является «золотым стандартом» в лечении КРР, до 30 % пациентов госпитализируются с осложненным течением заболевания и нуждаются в экстренной хирургической помощи [2–4].

Кишечная непроходимость, перфорация и кровотечение — самые опасные осложнения, требующие экстренного хирургического вмешательства [5–7].

У пациентов, которым КРР диагностирован на поздних стадиях, часто наблюдаются слабость, похудение, анемия и боли в животе. Данные симптомы зависят от стадии опухоли и ее локализации [8]. При опухолях правой половины толстой кишки характерна анемия, в то время как опухоли левой половины толстой кишки чаще вызывают боль в животе, ректальное кровотечение и непроходимость [9].

Осложненный КРР может сопровождаться развитием метаболического синдрома, сердечно-сосудистых, инфекционных или респираторных заболеваний. Эти условия существенно увеличивают летальность [10].

Цель данного исследования — изучение факторов, влияющих на летальность пациентов, перенесших экстренные хирургические вмешательства по поводу осложненного КРР.

Материалы и методы

В когортное ретроспективное исследование включены 112 пациентов, перенесших экстренные хирур-

гические вмешательства по поводу осложненного КРР в 3 клинических больницах г. Смоленска за период 2014–2019 гг.

Критерии включения: пациенты, перенесшие экстренные резекционные вмешательства по поводу кишечной непроходимости или перфорации опухоли, состояние которых перед операцией оценивалось как средней степени тяжести или тяжелое, соответствующие ASA II, III.

Не включены в исследование: пациенты с ургентными осложнениями, такими как кровотечение, перифокальное воспаление, сочетанные осложнения; пациенты с гистологическим типом опухоли «лимфома», «карциноидная опухоль»; пациенты с IV стадией заболевания; пациенты, которым выполнены симптоматические операции; пациенты, состояние которых перед операцией оценивалось как крайне тяжелое, соответствующие ASA IV, V.

Изучены факторы, влияющие на послеоперационную летальность: пол, возраст, характер ургентного осложнения, коморбидность, лабораторные показатели (общеклинический анализ крови — количество лейкоцитов, биохимический анализ крови — показатель креатинина, уровень D-димера), локализация опухоли, тип выполненного экстренного оперативного вмешательства, туморассоциированные факторы: степень дифференцировки аденокарциномы, патологические стадии T и N, размер опухоли по длине кишки (до 4 см, 4–7 см, более 7 см), характер выполненного резекционного вмешательства (R0/R1).

Данные о каждом пациенте были сформированы по результатам анализа истории болезни, протоколов операций, реанимационных карт, протоколов вскрытий, результатов гистологического исследования опухоли. Послеоперационную летальность оценивали как летальный исход от любой причины, произошедший в течение 30 сут после оперативного вмешательства. Определение концентрации Д-димера проводили на коагулометре с оптическим способом регистрации.

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 1 от 20.05.2020).

Статистическую обработку материалов выполняли с помощью средств программного обеспечения Statistica 12. Для выявления различий между непрерывными переменными использовали однофакторный диспер-

сионный анализ Анова и критерий Краскела–Уоллиса. Для выявления различий остальных признаков (выраженных в номинальной шкале), а также для определения связи между летальностью и категориальными переменными использовали критерий χ^2 Пирсона. Уровень значимости был принят $\leq 0,05$.

С целью выявления независимых прогностических факторов, оказывающих влияние на послеоперационную летальность, применена многофакторная логистическая регрессия для определения предикторов, влияющих на бинарный исход. Результаты продемонстрированы отношением шансов (ОШ) и 95 % доверительным интервалом (ДИ).

Результаты

Основные клинические факторы, которые могли оказывать влияние на послеоперационную летальность, представлены в табл. 1.

Таблица 1. Исследованные клинические факторы

Table 1. Clinical factors analyzed

Фактор Factor	Общее число пациентов (n = 112) All patients (n = 112)	Умершие пациенты (n = 19) Patients died (n = 19)	Выжившие пациенты (n = 93) Patients survived (n = 93)	p
Пол, n (%): Gender, n (%): женщины female мужчины male	62 (55,4) 50 (44,6)	10 (52,6) 9 (47,4)	52 (55,9) 41 (44,1)	0,69
Возраст, лет, n (%): Age, years, n (%): <60 ≥60	38 (33,9) 74 (66,1)	7 (36,8) 12 (63,2)	31 (33,3) 62 (67,7)	0,46
Локализация опухоли по МКБ-10, n (%): Tumor location according to ICD-10, n (%): C-18 C-19 C-20	39 (34,8) 48 (42,9) 25 (22,3)	6 (31,6) 9 (47,4) 4 (21,0)	33 (35,5) 39 (41,9) 21 (22,6)	0,27
Вид ургентного осложнения, n (%): Type of urgent complication, n (%): острая кишечная непроходимость acute intestinal obstruction перфорация perforation	81 (72,3) 31 (27,7)	5 (26,3) 14 (73,7)	76 (81,7) 17 (18,3)	0,001
Коморбидность, n (%): Comorbidity, n (%): общее число пациентов с сопутствующими заболеваниями: total number of patients with comorbidities: • заболевания сердечно-сосудистой системы cardiovascular diseases • заболевания сердечно-сосудистой системы в сочетании с заболеваниями других систем cardiovascular diseases plus other diseases • заболевания дыхательной системы respiratory diseases • сахарный диабет diabetes mellitus общее число пациентов без сопутствующей патологии total number of patients without comorbidities	78 (69,6) 22 (28,2) 35 (44,9) 12 (15,4) 9 (11,5) 34 (30,4)	18 (94,7) 5 (27,8) 8 (44,4) 3 (16,7) 2 (11,1) 1 (5,3)	60 (64,5) 17 (28,3) 27 (45,0) 9 (15,0) 7 (11,7) 33 (35,5)	0,02

Представленные данные исследования свидетельствуют о том, что пол не оказывал статистически значимого влияния на послеоперационную летальность ($p = 0,69$). Средний возраст пациентов всей когорты составил 65 (43–86) лет. Возраст не оказывал статистически значимого влияния на послеоперационную летальность, так как и среди умерших пациентов ($n = 19$), и среди выживших ($n = 93$) преобладали лица старше 60 лет ($p = 0,46$).

По локализации опухоли в 2 сравниваемых группах преобладали опухоли с локализацией в ободочной кишке и ректосигмоидном отделе, данный фактор не оказал статистически значимого влияния на послеоперационную летальность ($p = 0,27$).

Вид ургентного осложнения оказал существенное статистически значимое влияние на послеоперационную летальность ($p = 0,001$). Так, среди умерших преобладали пациенты с перфорацией опухоли (73,7 %; $n = 14$).

По коморбидности преобладали пациенты с заболеваниями сердечно-сосудистой системы в сочетании с заболеваниями других систем, данный фактор оказал существенное влияние на послеоперационную летальность ($p = 0,02$).

В проведенном исследовании у пациентов с летальным исходом наблюдался более выраженный лейкоцитоз при поступлении (табл. 2), однако статистически значимой разницы не получено ($p = 0,63$), показатели креатинина в крови также не оказали статистически значимого влияния на послеоперационную летальность ($p = 0,079$). Из 19 больных с летальным исходом у 5 причиной смерти стала тромбоэмболия легочной артерии, у данных пациентов наблюдалось повышение уровня D-димера, различия с выжившими имеют статистически значимый характер ($p = 0,014$).

Наименьшая летальность наблюдалась после перенесенных двухэтапных оперативных вмешательств с удалением опухоли на 2-м этапе (10,6 %; $n = 2$) по сравнению с двухэтапными оперативными вмешательствами с удалением опухоли на 1-м этапе (42,1 %; $n = 8$) и резекционными вмешательствами с формирова-

нием первичного анастомоза (47,3 %; $n = 9$) ($p = 0,041$) (табл. 3).

Дифференцировка опухоли не оказывала статистически значимого влияния на послеоперационную летальность ($p = 0,073$). В данном исследовании среди пациентов с осложненным КРР зафиксированы патологические стадии Т рТ3 и рТ4. Среди умерших пациентов число случаев рТ3 составило 8 (42,1 %), число случаев рТ4 – 11 (57,9 %); среди выживших пациентов число случаев рТ3 составило 36 (38,7 %), число случаев рТ4 – 57 (61,3 %) ($p = 0,19$). Патологическая стадия N не оказала статистически значимого влияния на послеоперационную летальность ($p = 0,09$). При исследовании опухолевого роста по длине кишки как среди умерших пациентов, так и среди выживших отмечен опухолевый рост в пределах 4–7 см (73,7 и 67,8 % соответственно, $p = 0,21$). Такой фактор, как резекционный статус, не оказал статистически значимого влияния на послеоперационную летальность.

Критерии со статистически значимой достоверностью влияния на послеоперационную летальность были включены в многофакторную логистическую регрессию.

По итогам выполненного многофакторного анализа установлено независимое влияние на риск развития летального исхода следующих факторов: вид ургентного осложнения – перфорация опухоли (ОШ 2,8; 95 % ДИ 1,2–7,6; $p = 0,003$), тяжелая степень коморбидности (заболевания сердечно-сосудистой системы в сочетании с заболеваниями других систем) (ОШ 1,6; 95 % ДИ 1,7–8,2; $p = 0,02$), уровень D-димера выше $510,1 \pm 10,2$ нг/л (ОШ 1,5; 95 % ДИ 1,3–4,5; $p = 0,01$), тип выполненной операции – резекционные вмешательства с формированием первичного анастомоза и двухэтапные оперативные вмешательства с удалением опухоли на 1-м этапе (ОШ 1,2; 95 % ДИ 1,1–6,3; $p = 0,04$).

Обсуждение

Проведенное исследование свидетельствует о высоком уровне летальности при экстренной хирургии осложненного КРР.

Таблица 2. Исследованные лабораторные факторы

Table 2. Laboratory parameters analyzed

Фактор Factor	Умершие пациенты ($n = 19$) Patients died ($n = 19$)	Выжившие пациенты ($n = 93$) Patients survived ($n = 93$)	p
Количество лейкоцитов в периферической крови в предоперационном периоде, среднее, $\times 10^9$ /л Mean preoperative white blood cell count in peripheral blood, cells $\times 10^9$ /L	17,3 $\pm$ 1,2	12,1 $\pm$ 0,6	0,063
Уровень креатинина в крови, среднее, мкмоль/л Mean serum creatinine level, μ mol/L	91,43 $\pm$ 2,6	88,3 $\pm$ 1,4	0,079
Уровень D-димера, среднее, нг/л Mean D-dimer level, ng/L	891,0 $\pm$ 52,8	418,2 $\pm$ 11,3	0,014

Таблица 3. Тип оперативного вмешательства и исследованные туморассоциированные факторы

Table 3. Type of surgery and tumor-associated factors analyzed

Фактор Factor	Общее число пациен- тов (n = 112) All patients (n = 112)	Умершие пациенты (n = 19) Patients died (n = 19)	Выжившие пациенты (n = 93) Patients survived (n = 93)	p
Тип операции, n (%): Type of surgery, n (%):				
резекционные вмешательства с формированием первич- ного анастомоза resections with primary anastomosis formation	32 (28,6)	9 (47,3)	23 (24,7)	0,041
двухэтапные оперативные вмешательства с удалением опухоли на 1-м этапе two-stage surgeries with tumor removal at the first stage	49 (43,8)	8 (42,1)	41 (44,1)	
двухэтапные оперативные вмешательства с удалением опухоли на 2-м этапе two-stage surgeries with tumor removal at the second stage	31 (27,6)	2 (10,6)	29 (31,2)	
Гистологический тип опухоли, n (%): Histological tumor type, n (%):				
аденокарцинома G ₁ G ₁ adenocarcinoma	16 (14,3)	3 (15,8)	13 (14,0)	0,073
G ₂	39 (34,8)	4 (21,1)	35 (37,6)	
G ₃	24 (21,4)	5 (26,3)	19 (20,4)	
слизистая аденокарцинома mucinous adenocarcinoma	18 (16,1)	4 (21,1)	14 (15,1)	
перстневидноклеточный signet ring cell carcinoma	6 (5,4)	1 (5,3)	5 (5,4)	
недифференцированный undifferentiated carcinoma	9 (8,0)	2 (10,4)	7 (7,5)	
Патологическая стадия T, n (%): T stage, n (%):				
pT3	44 (39,3)	8 (42,1)	36 (38,7)	0,19
pT4	68 (60,7)	11 (57,9)	57 (61,3)	
Патологическая стадия N, n (%): N stage, n (%):				
pN0	21 (18,8)	6 (31,6)	15 (16,1)	0,09
pN1	48 (42,9)	7 (36,8)	41 (44,1)	
pN2	43 (38,4)	6 (31,6)	37 (39,8)	
Опухолевый рост по длине кишки, см, n (%): Tumor growth along the length of the intestine, cm, n (%):				
<4	18 (16,1)	3 (15,8)	15 (16,1)	0,21
4–7	77 (68,7)	14 (73,7)	63 (67,8)	
>7	17 (15,2)	2 (10,5)	15 (16,1)	
Резекционный статус, n (%): Resection margin, n (%):				
R0	103 (92,0)	16 (84,2)	87 (93,6)	0,081
R1	5 (4,5)	2 (10,5)	3 (3,2)	
CMR+	4 (3,5)	1 (5,3)	3 (3,2)	

По данным ранее выполненных исследований, послеоперационная летальность после экстренных операций, проведенных по поводу обструкции и перфорации КРР, составляет 7,0–31,3 % [11–17]. В проведенном нами исследовании послеоперационная летальность составила 17,0 %. В работе Y. Yilmaz и соавт. данный показатель при перфорации КРР составил 31,3 % [17]. Эти различия могут быть связаны с разлитым перитонитом, сепсисом, полиорганной недостаточностью, которые развиваются на фоне перфорации.

В проведенном нами исследовании не подтверждено влияние пола на послеоперационную леталь-

ность при экстренной хирургии КРР. Однако существуют исследования, где указывалось, что летальность в послеоперационном периоде была выше у женщин после перенесенной экстренной хирургии КРР [18].

Средний возраст пациентов всей исследуемой когорты в нашем исследовании составил 65 лет, статистически значимого влияния возраста на послеоперационную летальность не получено, так как большинство пациентов как среди умерших, так и среди выживших были старше 60 лет (63,2 и 67,7 % соответственно, $p = 0,46$). В других исследованиях [19, 20] описано, что возраст оказывал влияние на послеоперационную летальность.

Коморбидность оказывала статистически значимое влияние на послеоперационную летальность. Так, среди умерших преобладали пациенты с заболеваниями сердечно-сосудистой системы в сочетании с заболеваниями других систем, что подтверждено и другими исследованиями [18, 20].

В нашем исследовании послеоперационная летальность была выше у пациентов с выраженным лейкоцитозом периферической крови (среднее количество лейкоцитов $17,3 \pm 1,2 \times 10^9/\text{л}$) по сравнению с выжившими (среднее количество $12,1 \pm 0,6 \times 10^9/\text{л}$), однако без статистической значимости ($p = 0,063$). Кроме того, не было установлено статистически значимого влияния уровня креатинина в предоперационном периоде ($p = 0,079$). Уровень D-димера коррелировал с послеоперационной летальностью. Так, данный показатель статистически значимо был выше у умерших пациентов, особенно когда причиной летального исхода была тромбоэмболия легочной артерии ($p = 0,014$). Как и другие авторы [21], мы полагаем, что не стоит определять вероятность послеоперационного исхода только по лабораторным показателям, таким как показатель лейкоцитоза и уровень креатинина в предоперационном периоде.

При анализе взаимосвязи послеоперационной летальности и типа выполненного хирургического вмешательства было выявлено, что летальность выше после резекционных вмешательств с формированием первичного анастомоза (47,3 %) и двухэтапных оперативных вмешательств с удалением опухоли на 1-м этапе (42,1 %) по сравнению с двухэтапными оперативными вмешательствами с удалением опухоли на 2-м этапе

(10,6 %) ($p = 0,041$). Формирование стомы на 1-м этапе более предпочтительно для пациентов в тяжелом состоянии [22].

Как подтверждают проведенные исследования [23], в подавляющем большинстве наблюдений экстренная операция, выполняемая по поводу осложненного КРР, свидетельствует о поздних стадиях заболевания. В нашем исследовании это также были опухоли с местным статусом заболевания T3–T4, и в большинстве наблюдений имелось поражение лимфатических узлов N1–N2 как среди умерших, так и среди выживших пациентов ($p = 0,19$ и $0,09$ соответственно).

В нашем исследовании дифференцировка опухоли, опухолевый рост по длине кишки не оказывали статистически значимого влияния на послеоперационную летальность ($p = 0,073$ и $0,21$ соответственно), как и резекционный статус опухоли ($p = 0,081$). В других исследованиях [4, 24] также не подтверждено влияния степени дифференцировки опухоли на непосредственные результаты лечения.

Выводы

Экстренная операция сама по себе не является фактором риска. В данном исследовании на уровень послеоперационной летальности наибольшее влияние оказывали перфорация опухоли, наличие заболеваний сердечно-сосудистой системы в сочетании с заболеваниями других систем, выполнение резекционных вмешательств с формированием первичного анастомоза и двухэтапных оперативных вмешательств с удалением опухоли на 1-м этапе, повышенный уровень D-димера в предоперационном периоде.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C., Allen C. et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: A systematic analysis for the global burden of disease study. *JAMA Oncol* 2017;3(4):524–48. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.5688.
2. Haider A.H., Obirieze A., Velopoulos C.G. et al. Incremental cost of emergency versus elective surgery. *Ann Surg* 2015;262(2):260–6. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001080.
3. Shah N.A., Halverson J., Madhavan S. Burden of emergency and non-emergency colorectal cancer surgeries in West Virginia and the USA. *J Gastrointest Cancer* 2013;44(1):46–53. DOI: 10.1007/s12029-012-9455-5.
4. McArdle C.S., Hole D.J. Emergency presentation of colorectal cancer is associated with poor 5-year survival. *Br J Surg* 2004;91(5):605–9. DOI: 10.1002/bjs.4456.
5. Quinten C., Martinelli F., Coens C. et al. Patient Reported Outcomes and Behavioral Evidence (PROBE) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Clinical Groups. A global analysis of multitrial data investigating quality of life and symptoms as prognostic factors for survival in different tumor sites. *Cancer* 2014;120(2):302–11. DOI: 10.1002/cncr.28382.
6. Decker K.M., Lambert P., Nugent Z. et al. Time trends in the diagnosis of colorectal cancer with obstruction, perforation, and emergency admission after the introduction of population-based organized screening. *JAMA Netw Open* 2020;3(5):e205741. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.5741.
7. Askari A., Nachiappan S., Currie A. et al. Who requires emergency surgery for colorectal cancer and can national screening programmes reduce this need? *Int J Surg* 2017;42:60–8. DOI: 10.1016/j.ijsu.2017.04.050.
8. Sullivan C.M., Staib A., Flores J. et al. Aiming to be NEAT: safely improving and sustaining access to emergency care in a tertiary referral hospital. *Aust Health Rev* 2014;38(5):564–74. DOI: 10.1071/AH14083.
9. Hreinsson J.P., Jonasson J.G., Björnsson E.S. Bleeding-related symptoms in colorectal cancer: a 4-year nationwide population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39(1):77–84. DOI: 10.1111/apt.12519.
10. Lewis M.A., Hendrickson A.W., Moynihan T.J. Oncologic emergencies: Pathophysiology, presentation, diagnosis, and treatment. *CA Cancer J Clin* 2011;61(5):287–14. DOI: 10.3322/caac.20124.
11. Biondo S., Gálvez A., Ramírez E. et al. Emergency surgery for obstructing and perforated colon cancer: patterns

- of recurrence and prognostic factors. *Tech Coloproctol* 2019;23(12):1141–61. DOI: 10.1007/s10151-019-02110-x.
12. Manceau G., Mege D., Bridoux V. et al. AFC (French Surgical Association) Working Group. Thirty-day mortality after emergency surgery for obstructing colon cancer: survey and dedicated score from the French Surgical Association. *Colorectal Dis* 2019;21(7):782–90. DOI: 10.1111/codi.14614.
 13. Degett T.H., Dalton S.O., Christensen J. et al. Mortality after emergency treatment of colorectal cancer and associated risk factors – a nationwide cohort study. *Int J Colorectal Dis* 2019;34(1):85–95. DOI: 10.1007/s00384-018-3172-x.
 14. Abdelrazeq A.S., Scott N., Thorn C. et al. The impact of spontaneous tumour perforation on outcome following colon cancer surgery. *Jayne* 2008;10(8):775–80. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2007.01412.x.
 15. Oliphant R., Mansouri D., Nicholson G.A. et al. West of Scotland Colorectal Cancer Managed Clinical Network. Emergency presentation of node-negative colorectal cancer treated with curative surgery is associated with poorer short and longer-term survival. *Int J Colorectal Dis* 2014;29(5):591–8. DOI: 10.1007/s00384-014-1847-5.
 16. Weixler B., Warschkow R., Ramser M. et al. Urgent surgery after emergency presentation for colorectal cancer has no impact on overall and disease-free survival: A propensity score analysis. *BMC Cancer* 2016;16:208. DOI: 10.1186/s12885-016-2239-8.
 17. Yilmaz Y., Cengiz F., Kamer E. et al. The factors that affect the mortality of emergency operated ASA 3 colon cancer patients. *Pan Afr Med J* 2020;36:290. DOI: 10.11604/pamj.2020.36.290.24385.
 18. Strombom P., Widmar M., Keskin M. et al. Assessment of the value of comorbidity indices for risk adjustment in colorectal surgery patients. *Ann Surg Oncol* 2019;26(9):2797–804. DOI: 10.1245/s10434-019-07502-9.
 19. Pi J., Kang Y., Smith M. et al. A review in the treatment of oncologic emergencies. *J Oncol Pharm Pract* 2016;22(4):625–38. DOI: 10.1177/1078155215605661.
 20. Manfredi S., Jooste V., Gay C. et al. Time trends in colorectal cancer early postoperative mortality. A French 25-year population-based study. *Int J Colorectal Dis* 2017;32(12):1725–31. DOI: 10.1007/s00384-017-2918-1.
 21. Easterday A., Aurit S., Driessen R. et al. Perioperative outcomes and predictors of mortality after surgery for sigmoid volvulus. *J Surg Res* 2020;245:119–26. DOI: 10.1016/j.jss.2019.07.038.
 22. Baer C., Menon R., Bastawrous S., Bastawrous A. Emergency presentations of colorectal cancer. *Surg Clin North Am* 2017;97(3):529–45. DOI: 10.1016/j.suc.2017.01.004.
 23. AJCC Cancer Staging Manual. Eds.: Edge S.B., Byrd D.R., Compton C.C. et al. London: Springer, 2010. Pp. 103–241.
 24. Dekker J.W., van den Broek C.B., Bastiaannet E. et al. Importance of the first postoperative year in the prognosis of elderly colorectal cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2011;18(6):1533–9. DOI: 10.1245/s10434-011-1671-x.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 1 от 20.05.2020). Исследование носило ретроспективный характер.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Smolensk State Medical University, Ministry of Health of Russia (Protocol No. 1 dated 20.05.2020). The study was retrospective.

Особенности лечения редких форм стромально-клеточных опухолей яичников: серия клинических наблюдений

А.М. Бейшембаев

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

Контакты: Алмаз Мукашевич Бейшембаев almazyaka@yandex.com

Цель исследования – выявить и описать клинко-морфологические особенности редких форм стромально-клеточных опухолей яичников (СКОЯ).

Материалы и методы. Представлена серия клинических наблюдений, выявленных при анализе 473 историй болезней пациенток с СКОЯ, которые проходили обследование и лечение в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения России и Национальном центре онкологии и гематологии Министерства здравоохранения Кыргызской Республики. Было выявлено 3 случая редких форм опухолей стромы полового тяжа: стромальная опухоль из клеток Сертоли, злокачественная лютеома яичника, липидно-клеточная опухоль из клеток Лейдига. Всем пациенткам были проведены плановое морфологическое исследование операционного материала и иммуногистохимическое исследование.

Результаты. Приведены подробные данные клинических наблюдений редких форм СКОЯ, описание которых в литературе представлено единичными случаями. Анализируется возможное влияние клинко-морфологических особенностей опухолей на выживаемость пациенток с редкими формами СКОЯ.

Выводы. Вероятными предикторами неблагоприятного прогноза у пациенток с редкими формами СКОЯ являются наличие некробиотических изменений в опухоли, степень злокачественности и стадия заболевания, что требует подтверждения на большей выборке больных.

Ключевые слова: стромально-клеточные опухоли яичников, злокачественная лютеома яичников, опухоль из клеток Лейдига, рак яичников

Для цитирования: Бейшембаев А.М. Особенности лечения редких форм стромально-клеточных опухолей яичников: серия клинических наблюдений. Тазовая хирургия и онкология 2021;11(1):28–34. DOI: 10.17650/2686-9594-2021-11-1-28-34.

Features of treatment rare forms of stromal cell ovarian tumors

A.M. Beishembaev

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

Contacts: Almaz Mukashevich Beishembaev almazyaka@yandex.com

Objective: identification and description of clinical and morphological characteristics of rare forms of stromal cell tumors of the ovaries.

Materials and methods. Retrospectively processed over 10 thousand case histories of patients with various ovarian tumors who were examined and treated at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia and the National Center for Oncology and Hematology of the Ministry of Health of Kyrgyz Republic. In 473 patients were diagnosed stromal cell tumors, among them 3 cases of rare forms of tumors of the stroma of the sex cord were identified: stromal tumor from Sertoli cells, malignant luteoma of the ovary, lipid-cell tumor from Leydig cells. All patients underwent a planned morphological study of surgical material and immuno-histochemical study.

Results. The detailed data of clinical observations of rare types of tumors, which was presented in the literature by isolated cases, are presented, the description of which in the literature is presented by isolated cases. The possible

effect of clinical and morphological characteristics on the survival of patients with rare forms of stromal cell tumors of the ovaries were analyzed.

Conclusions. The necrobiotic changes in the tumor, the degree of malignancy, and the stage of the disease are potential predictors of poor prognosis in patients with rare forms stromal cell tumors of the ovaries which require confirmation in a larger sample of patients.

Key words: ovarian stromal cell tumors, malignant ovarian luteoma, Leydig cell tumor, ovarian cancer

For citation: Beishembaev A.M. Features of treatment rare forms of stromal cell ovarian tumors. Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology 2021;11(1):28–34. (In Russ.). DOI: 10.17650/2686-9594-2021-11-1-28-34.

Введение

Стромально-клеточные опухоли яичников (СКОЯ) — группа относительно редко встречающихся овариальных новообразований, формирующихся из стромы полового тяжа. СКОЯ составляют менее 5 % всех злокачественных новообразований яичников. В эту группу входит ряд нозологий, описанных в мировой и отечественной литературе только в виде отдельных клинических наблюдений. В связи с малой распространенностью единые клиничко-морфологические параметры некоторых редких форм СКОЯ так и не были выделены, что затрудняет их диагностику и назначение своевременного и адекватного лечения [1–5]. В 2016 г. при анализе данных пациенток с СКОЯ К.А. Schultz и соавт. была предложена концепция, согласно которой все СКОЯ являются гетерогенными опухолями, включающими несколько патологических типов новообразований, однако все они имеют один источник происхождения [6].

Автором настоящей публикации был проведен анализ доступной мировой научной литературы по данной проблеме и описаны собственные результаты лечения редких форм СКОЯ. Ниже будут представлены ключевые патоморфологические и клинические аспекты ряда редких опухолей стромы полового тяжа.

Склерозирующая стромальная опухоль яичников — опухоль солидного характера, характеризующаяся наличием псевдоглобулярных тяжистых структур, ограниченных между собой коллагеновыми волокнами с большим количеством липидных клеток. Для данного типа опухолей характерна гормональная активность, заключающаяся в выработке эстрогенов и андрогенов. Лечение склерозирующей стромальной опухоли — хирургическое, которое заключается в радикальном удалении новообразования с последующим длительным мониторингом состояния пациентки. При адекватном и своевременном лечении прогноз относительно благоприятный [3, 7–9].

Перстневидная стромальная опухоль яичников — редкая гормонально неактивная опухоль, в большинстве случаев небольшого размера и на ранних этапах не имеющая специфической клинической симптоматики. Для перстневидной стромальной опухоли яичников характерна морфологическая картина, за исключением отсутствия муцина, напоминающая таковую при опухоли Крукенберга: веретенообразные клетки

с большими круглыми ядрами, наличие крупных вакуолей, вытесняющих другие клеточные элементы на периферию клетки [10, 11].

Микрокистозная стромальная опухоль яичников — солидная или кистозная гормонально неактивная опухоль, для которой свойственно наличие мелких кистозных полостей, которые изолированно или слитно расположены среди опухолевых клеток. Данная опухоль достаточно слабо изучена; известно, что встречается она главным образом у женщин пожилого возраста и характеризуется низкой пролиферативной активностью [12].

Миксома яичников — редкая опухоль кистозного или солидного строения, для которой характерны наличие веретенообразных клеток с гиперхромными ядрами и обильное накопление слизи. В связи с чрезмерным накоплением слизи опухоль может увеличиваться в размере и достигать 25 см. Течение опухоли неагрессивное, однако в ряде случаев возможно распространение процесса с развитием миксомы брюшной полости. В случае своевременной диагностики и хирургического удаления новообразования прогноз благоприятный [13–16].

Стромальная опухоль из клеток Сертоли — редко встречающийся гистологический тип СКОЯ, морфологическую основу которого составляют клетки Сертоли, а также клетки Лейдига и фибробласты. В большинстве случаев опухолевые клетки при данной форме СКОЯ не проявляют гормональной активности, а степень их дифференцировки может широко варьировать. По своему строению стромальная опухоль из клеток Сертоли является солидной с поверхностью дольчатой структуры. Обычно новообразование достигает в размере 10 см. В зависимости от объема и результатов иммуногистохимического исследования назначается хирургическое лечение различного объема или же хирургическое лечение с последующей химиотерапией [17].

Опухоль из клеток Лейдига — редкий тип солидной СКОЯ с плотной капсулой, которая относится к липидно-клеточным опухолям, содержащим липидные включения в цитоплазме клеток. Морфологическую основу, как следует из названия, составляют клетки Лейдига. Для данной опухоли характерна слабая митотическая и гормональная активность, главным образом эстрогенного характера. Опухоль из клеток Лейдига

обычно поражает яичник с одной стороны и достигает в среднем около 5 см в диаметре, что позволяет проводить хирургическое лечение новообразования [10, 18–20].

Стромальная лютеома — другое солидное стромально-клеточное новообразование, относящееся к липидно-клеточным опухолям. Характеризуется выраженной гормональной активностью, приводящей к появлению кровянистых выделений из половых путей даже у пациенток в постменопаузе. В ряде случаев у пациенток выявляются признаки гиперандрогении. Примечательно, что размеры опухоли не превышают 3 см, а поражение в большинстве случаев одностороннее. Несмотря на гормональную симптоматику, течение заболевания в целом и прогноз благоприятные. Пациенткам проводится хирургическое лечение, объем которого определяется стадией заболевания и возрастом [21–23].

Подводя итоги вводной части нашей работы, стоит отметить необходимость изучения редких типов СКОЯ, для которых характерны неоднозначность прогноза и непредсказуемое течение заболевания, что связано не только с недостаточной информированностью клиницистов, но и с клинико-морфологическими особенностями заболеваний. В связи с редкостью опухолей, единичными случаями наблюдений, различными сроками мониторинга, а также отсутствием единой тактики лечения в разных клиниках становится актуальной задача поиска редких типов стромально-клеточных опухолей, описания их анамнестических и клинических особенностей и опыта проводимого лечения.

Цель исследования — выявить и описать клинико-морфологические особенности редких форм СКОЯ.

Материалы и методы

Характеристика выборки. При поиске пациенток с редкими формами СКОЯ было обработано свыше 10 000 историй болезни и амбулаторных карт пациенток с различными опухолями яичника, которые проходили обследование и лечение в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина») и Национальном центре онкологии и гематологии Министерства здравоохранения Кыргызской Республики. Всего выявлено 473 пациентки с диагнозом СКОЯ, среди них было 3 случая редких форм опухолей стромы полового тяжа: 1) стромальная опухоль из клеток Сертоли; 2) злокачественная лютеома яичника; 3) липидно-клеточная опухоль из клеток Лейдига. Для этих пациенток были дополнительно собраны демографические данные, акушерско-гинекологический и семейный анамнез.

Методы исследования. Всем пациенткам было проведено плановое морфологическое исследование опе-

рационного материала, включающее визуальный осмотр препарата, определение формы и размеров, а также микроскопические исследования в соответствии со стандартными протоколами. Для уточнения диагноза 3 пациенткам с редкими формами СКОЯ дополнительно проведено иммуногистохимическое исследование. Были определены такие параметры, как митотическая активность, наличие некробиотических изменений.

Этические аспекты. Все процедуры, выполненные в данном исследовании, соответствуют этическим стандартам Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики. При госпитализации все пациентки были проинформированы о том, что их результаты обследования и лечения могут быть использованы в научных целях, ими было подписано информированное согласие.

Статистический анализ. Исследование является ретроспективным несравнительным по причине редкой распространенности изучаемой нозологии. Были доступны единичные случаи наблюдений, провести статистически полноценный анализ не представляется возможным, поэтому все полученные данные носят описательный характер.

Результаты

Частота встречаемости редких форм опухолей полового тяжа в нашем исследовании составила 0,63 % всех обследованных пациенток с диагнозом СКОЯ ($n = 473$).

Таким образом, нами обследовано 3 пациентки с редкими формами СКОЯ. Каждый из этих случаев является уникальным для клинической практики в нашей стране, что требует подробного их рассмотрения. Ниже приводятся описания клинических наблюдений, дается подробное описание диагностического и лечебного процесса.

Клинический случай 1

Пациентка М., 38 лет. Диагноз: опухоль стромы полового тяжа левого яичника (стромальная опухоль из клеток Сертоли низкой степени злокачественности). Метастазы по париетальной брюшине правого поддиафрагмального пространства, опухолевые узлы по висцеральной и париетальной брюшине правого поддиафрагмального пространства и малого таза, асцит, плеврит, метастазы в печень. Состояние после комплексного лечения.

Течение заболевания, проводимое лечение. Июль 2001 г. — выполнена лапароскопическая аднексэктомия слева по поводу опухоли левого яичника в клинической больнице № 1. Во время операции произошел разрыв псевдокапсулы опухоли. Гистологическое заключение по результатам пересмотра в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»: стромальная опухоль из клеток Сертоли низкой степени злокачественности. Препараты

консультированы R. H. Young (MD, Pathologist, Massachusetts General Hospital) — диагноз подтвержден.

Сентябрь 2004 г. — прогрессирование болезни: метастазы по париетальной брюшине правого поддиафрагмального пространства, повышение уровня ингибина В >1000 нг/мл.

Октябрь 2004 г. — выполнены операция в объеме удаления опухолевого узла в правом поддиафрагмальном пространстве в проекции VI сегмента печени размером 6,0 см в диаметре, биопсия лимфатических узлов брыжейки тонкой кишки. Гистологическое исследование: метастаз опухоли полового тяжа левого яичника из клеток Сертоли с умеренно выраженной митотической активностью.

Март 2005 г. — прогрессирование заболевания: опухолевые узлы по висцеральной и париетальной брюшине правого поддиафрагмального пространства с инвазией в паренхиму печени и малого таза, метастазы в парааортальные лимфатические узлы.

Май 2005 г. — выполнены операция в объеме атипичной экономной резекции правой доли печени, удаление части узлов из париетальной брюшины правого поддиафрагмального пространства, парааортальная лимфодиссекция, удаление большого сальника. Гистологическое заключение: во всех удаленных лимфатических узлах, печени и в большом сальнике — метастазы опухоли стромы полового тяжа яичника. В парааортальных лимфатических узлах — гиперплазия. Проведено 5 курсов химиотерапии по схеме РЕИ (этопозид 75 мг/м² 1–5-й дни, ифосфамид 1,2 г/м² + месна 1–5-й дни, цисплатин 20 мг/м² 1–5-й дни) в связи с нерадикальностью проведенного хирургического лечения и высокой митотической активностью опухоли. Уровень ингибина В перед началом полихимиотерапии — 66,7 нг/мл. При контрольном обследовании после 5 курсов — без признаков прогрессирования заболевания, уровень ингибина В — 7,5 нг/мл.

Декабрь 2005 г. — прогрессирование заболевания: метастазы по брюшине правого латерального канала, в лимфатические узлы брыжейки на уровне L4, в области правого тубного угла. Выполнена пункция метастаза по брюшине. Цитологическое заключение: опухоль, злокачественная — метастаз. Проведен курс химиотерапии по схеме: паклитаксел 80 мг/м² день 1 еженедельно, оксалиплатин 85 мг/м² день 1 каждые 2 нед, в течение 6 нед, перерыв 2 нед. При контрольном обследовании после 6 нед лечения — стабилизация заболевания.

С февраля по апрель 2006 г. — курс химиотерапии в прежнем режиме. Эффект лечения — прогрессирование заболевания.

С июня по сентябрь 2006 г. — курс химиотерапии с включением кселоды и mTOR-ингибитора (AP2357). Эффект лечения — прогрессирование заболевания.

Октябрь 2006 г. — по месту жительства проведено лечение эндоксаном и метотрексатом, без эффекта. Затем с ноября 2006 г. по январь 2007 г. пациентка получала андрокур. На фоне лечения наблюдалось бурное про-

грессирование: рост опухолевых узлов по брюшине, асцит, плеврит.

Январь 2007 г. — поэтапно из плевральной полости эвакуировано 5100 мл серозно-геморрагической жидкости. Цитологическое заключение: пролиферация мезотелия, частично с реактивными изменениями, единичные полиморфные клетки с некоторой атипией ядер. Внутривенно введено 75 мг цисплатина однократно.

Февраль 2007 г. — выполнены операция в объеме надвлагалищной ампутации матки с придатками с опухолевым узлом, удаление опухолевых узлов из брюшной полости, резекция правого купола диафрагмы.

Март — май 2007 г. — проведено 4 курса химиотерапии с включением гемзара 800 мг/м² в 1–8-й дни, доксорубицина 30 мг/м² в 1-й и 8-й дни, каждые 3 нед. Эффект лечения — прогрессирование заболевания. Неоднократное удаление плевральной жидкости (5–11 л серозно-геморрагической жидкости).

Июнь 2007 г. — проведен курс химиотерапии в следующем режиме: кампто 125 мг/м² (180 мг) внутривенная 90-минутная инфузия в день 1 + темодал 100 мг р. о. 1–3-й дни, каждые 2 нед. Эффект лечения — прогрессирование заболевания: рост опухолевых узлов по брюшине, в печени, увеличение асцита.

Июль 2007 г. — введен золадекс 3,6 мг подкожно, начат прием касодекса. Анурия, отеки нижних конечностей. Ультразвуковое исследование: расширение чашечно-лоханочной системы обеих почек, отек паренхимы. Пациентка в экстренном порядке госпитализирована в отделение. Проводилась симптоматическая терапия (установка нефростомы с обеих сторон), отмечалось незначительное улучшение состояния, далее состояние ухудшилось, и наступила смерть от прогрессирования заболевания.

Клинический случай 2

Пациентка Б., 34 лет. Диагноз: злокачественная лютеома яичника. Метастазы в забрюшинные и парааортальные лимфатические узлы, большой сальник. Состояние после комбинированного лечения.

Течение заболевания, проводимое лечение. 2008 г. — по месту жительства проведено хирургическое вмешательство в объеме надвлагалищной ампутации матки с обоими придатками по поводу массивной кисты левого яичника. Во время операции произошел разрыв капсулы, процедура хирургического стадирования не проводилась. Выполненное по месту жительства гистологическое исследование было неинформативным, его заключение: злокачественная опухоль без дополнительных указаний.

В послеоперационном периоде пациентка получила 6 курсов химиотерапии по схеме VAC (винкристин 1,2–1,5 мг/м² 1 раз в неделю внутривенно, актиномицин D 300–400 мкг/м²/сут внутривенно в 1, 2, 3, 4 и 5-е сутки, циклофосфамид 150 мг/м²/сут внутривенно в 1, 2, 3, 4 и 5-е сутки). При контрольном обследовании после 6-го курса химиотерапии по данным ультразвукового исследования — увеличение забрюшинных лимфатических

узлов слева. В связи с нарастающей токсичностью и отрицательной динамикой по лимфатическим узлам проведено 3 курса химиотерапии по схеме ВЕР (блеомицин 30 мг/сут внутривенно в 2, 9 и 16-е сутки, этопозид 100 мг/м²/сут внутривенно в 1, 2, 3, 4 и 5-е сутки, платинол 20 мг/м²/сут внутривенно в 1, 2, 3, 4 и 5-е сутки), далее 2 курса по схеме ЕР (этопозид 75–100 мг/м²/сут внутривенно в 1, 2 и 3-и сутки, платинол 75–100 мг/м²/сут внутривенно в 1-е сутки).

Пациентка обратилась в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», при обследовании — увеличение забрюшинных и парааортальных лимфатических узлов, уровень ингибина В — 854 нг/мл. Было проведено хирургическое вмешательство в объеме подвздошной и парааортокавальной лимфодиссекции с обеих сторон, резекция подвздошной кишки, удаление большого сальника. Гистологическое заключение с иммуногистохимическим исследованием: гистологическое строение метастазов и их клеточный иммунофенотип соответствует метастазам злокачественной лютеомы яичника. Опухолевые клетки положительны по наличию рецепторов эстрогенов и прогестерона, индекс Ki-67 — 12 %. При контрольном обследовании через 12 мес после операции признаков прогрессирования не выявлено.

По месту жительства через 34 мес после установления диагноза выявлено прогрессирование, у пациентки резко ухудшилось состояние, и через год наступила смерть от основного заболевания.

Клинический случай 3

Пациентка М., 40 лет. Диагноз: липидно-клеточная опухоль из клеток Лейдига. Метастазы по брюшине.

Течение заболевания, проводимое лечение. 2005 г. — была выполнена операция по поводу СКОЯ стадии T1N0M0 в объеме экстирпации матки с придатками и резекции большого сальника. Гистологическое заключение: липидно-клеточная опухоль из клеток Лейдига с очаговыми кровоизлияниями и полями гемосидерофагов в строме, без признаков сосудистой инвазии по периферии опухоли. Дальнейшее лечение не получала. Динамически наблюдалась у онколога по месту жительства.

2011 г. — при плановом обследовании выявлено прогрессирование заболевания. По данным ультразвукового исследования в области малого таза отмечено 50 мл свободной жидкости. Справа у стенок таза метастаз до 1,0 см, 2,3 × 1,7 см, 2,9 × 1,6 см в диаметре, слева у стенок малого таза — аналогичные очаги 1,1 см, 1,7 × 1,1 см в диаметре; определяются мелкие диссеминаты по брюшине 0,5–0,6 см в диаметре. В других отделах малого таза и брюшной полости признаков метастазов не выявлено.

2012 г. — в условиях ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» выполнена операция в объеме удаления рецидивных опухолей, а также аппендэктомия. Гистологическое заключение: злокачественная липидно-клеточная опухоль из клеток Лейдига. В брыжейке

червеобразного отростка опухолевый узел имеет строение злокачественной опухоли из клеток Лейдига. По месту жительства проводилась химиотерапия по схеме: карбоплатин АУС 5–6 в 1-й день, паклитаксел 175 мг/м² внутривенно капельно в 1-й день. Всего было проведено 6 курсов химиотерапии по месту жительства с интервалом в 21 день, достигнута стабилизация процесса.

Пациентка больше не наблюдалась в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». Согласно полученной нами информации, через 2 года после лечения пациентка погибла от прогрессирования заболевания.

Как видно из представленных клинических наблюдений, все описанные нами случаи редких форм СКОЯ характеризовались достаточно тяжелым течением заболевания, в ряде случаев резистентным к проводимому лечению. Несмотря на малое число наблюдений, обусловленное низкой частотой встречаемости данных нозологий, автором была предпринята попытка анализа общих закономерностей, которые будут подробно рассмотрены ниже.

При проведении рутинного гистологического исследования послеоперационного материала особое внимание было направлено на определение наличия некробиотических изменений в опухолевой ткани, которое может оказывать влияние на прогноз заболевания (табл. 1).

Таблица 1. Частота некробиотических нарушений у пациенток с редкими формами стромально-клеточных опухолей яичников в зависимости от стадий заболевания, n = 3

Table 1. Frequency of necrobiotic lesions in patients with rare stromal cell ovarian tumors depending on the disease stage, n = 3

Стадия заболевания Disease stage	Наличие некробиотических нарушений Presence of necrobiotic lesions	Отсутствие некробиотических нарушений Absence of necrobiotic lesions
IA, IB	1	—
IIA, IIB	—	1
IIIC	—	1
Всего Total	1	2

У пациенток с СКОЯ одним из основных морфологических параметров является степень злокачественности опухоли. При анализе данных, представленных в табл. 2, видно, что есть прямая зависимость между степенью злокачественности опухоли и стадией заболевания у пациенток с редкими формами СКОЯ. Однако по причине малого числа наблюдений провести статистический анализ не представляется возможным.

Также необходимо особо отметить, что у всех 2 пациенток с СКОЯ высокой степени злокачественности достаточно быстро наступили рецидивы заболевания.

Таблица 2. Стадии заболевания и степени злокачественности опухолей у пациенток с редкими формами стромально-клеточных опухолей яичников, $n = 3$

Table 2. Disease stages and tumor grades in patients with rare stromal cell ovarian tumors depending on the disease stage, $n = 3$

Стадия заболевания Disease stage	Степень злокачественности Tumor grade		
	Низкая Low	Умеренная Intermediate	Высокая High
IA, IB	1	—	—
IIA, IIB	—	—	1
IIIC	—	—	1
Всего Total	1	—	2

Обсуждение

Полученные нами данные о частоте встречаемости редких форм опухолей полового тяжа совпадают с данными литературы [24–27].

Влияние на скорость развития опухолевого процесса при исследуемых заболеваниях, вероятно, оказывают биологические особенности (агрессивность) самого новообразования, однако для подтверждения этой закономерности требуется анализ дополнительных данных о редких формах СКОЯ. Выживаемость больных с редкими формами СКОЯ при наличии некроза была меньше, чем у пациентки без некроза опухоли. Так, пациентка со злокачественной лютеомой (без некроза) прожила более 46 мес с момента постановки диагноза, тогда как 2 пациентки с некробиотическими нарушениями не пережили 3-летний срок. Результаты наших наблюдений согласуются с данными о значимости некротических процессов как важного фактора злокачественности СКОЯ [8, 13, 26, 27].

Возможными причинами неблагоприятного прогноза у пациенток с редкими формами СКОЯ, вероятно, являются те же причины, что и при других СКОЯ: наличие некроза опухоли, степень злокачественности и стадия заболевания [10, 28]. Более подробный статистический анализ связи с этими факторами требует большей выборки больных с редкими формами опухолей полового тяжа.

По данным обследования пациенток с редкими формами СКОЯ можно сделать вывод о значимости ингибина В в предоперационной диагностике и мониторинге, что согласуется с результатами ряда исследований, посвященных значимости биохимических маркеров в сыворотке крови при опухолях стромы полового тяжа [29–31].

До сих пор остаются неясными патогенетические основы СКОЯ различных форм [6, 32]. Понимание молекулярного патогенеза этих опухолей может открыть путь к новым методам лечения [6, 27, 33, 34], что требует дальнейших исследований на большей выборке больных с использованием современных биохимических и молекулярных методов лабораторной диагностики.

Выводы

Подводя итог, необходимо отметить, что анализ редких форм СКОЯ является необходимым для понимания их течения и выбора оптимальной тактики лечения. Информация о редких формах опухолей полового тяжа представлена описаниями единичных случаев наблюдения, и каждое клиническое наблюдение вносит свой положительный вклад в наши знания об этих нозологиях. Вероятными предикторами неблагоприятного прогноза у пациенток с редкими формами СКОЯ являются наличие некробиотических изменений в опухоли, степень злокачественности и стадия заболевания, что требует подтверждения на большей выборке больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Козаченко В.П. Опухоли стромы полового тяжа. Онкогинекология 2015;(4): 41–7. [Kozachenko V.P. Sex cord stromal tumors. Onkoginekologiya = Gynecologic Oncology 2015;(4):41–7. (In Russ.).]
2. Akakpo P.K., Derkyi-Kwarteng L., Gyasi R.K. et al. Ovarian cancer in Ghana, a 10 year histopathological review of cases at Korle Bu Teaching Hospital. Afr J Reprod Health 2015;19(4):102–6.
3. Atram M., Anshu, Sharma S. et al. Sclerosing stromal tumor of the ovary. Obstet Gynecol Sci 2014;57(5):405–8. DOI: 10.5468/ogs.2014.57.5.405.
4. Delanoy N., Pecuchet N., Fabre E. et al. Bleomycin-induced pneumonitis in the treatment of ovarian sex cord-stromal tumors: a systematic review and meta-analysis. Int J Gynecol Cancer 2015;25(9):1593–8. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000530.
5. Sarwar S., Siddiqui N., Ather S. et al. Outcomes among patients with sex cord stromal tumour of ovary: experience from Pakistan. J Ayub Med Coll Abbottabad 2014;26(3):389–92.
6. Schultz K.A., Harris A.K., Schneider D.T. et al. Ovarian sex cord-stromal tumors. J Oncol Pract 2016;12(10):940–6.
7. Bairwa S., Satarkar R.N., Kalhan S. et al. Sclerosing stromal tumor: a rare ovarian neoplasm. Iran J Pathol 2017;12(4):402–5.
8. Liang Y.F., Zeng J.C., Ruan J.B. et al. Ovarian sclerosing stromal tumor in a young woman with ectopic pregnancy: clinical, pathological, and immunohistochemical studies. Int J Clin Exp Pathol 2013;7(1):456–9.
9. Liu H.Q., Liu Q., Sun X.B. et al. Laparoscopic management of sclerosing stromal tumors of the ovary combined with ectopic pregnancy. Gynecol Obstet Invest 2015;80(4):276–80. DOI: 10.1159/000433535.
10. Бейшембаев А.М. Клинико-морфологические особенности гранулезоклеточных опухолей яичников взрослого типа. Здоровоохранение Кыргызстана 2018;(3):22–5. [Beyshembaev A.M.

- Clinical and morphological characteristics of adult granulosa cell ovarian tumors. *Zdravookhranenie Kyrgyzstana = Health Care in Kyrgyzstan* 2018;(3):22–5. (In Russ.).
11. McGregor S.M., Schoolmeester J.K., Lastra R.R. Collision signet-ring stromal tumor and steroid cell tumor of the ovary: report of the first case. *Int J Gynecol Pathol* 2017;36(3):261–4. DOI: 10.1097/PGP.0000000000000321.
12. Jeong D., Hakam A., Abuel-Haija M. et al. Ovarian microcystic stromal tumor: Radiologic-pathologic correlation. *Gynecol Oncol Rep* 2018;8(25):11–4. DOI: 10.1016/j.gore.2018.05.004.
13. Costa M.J., Thomas W., Majumdar B. et al. Ovarian myxoma: ultrastructural and immunohistochemical findings. *Ultrastruct Pathol* 1992;16(4):429–38. DOI: 10.3109/01913129209057828.
14. Roth L.M., Gaba A.R., Cheng L. The pathogenesis of ovarian myxoma: a neoplasm sometimes arising from other ovarian stromal tumors. *Int J Gynecol Pathol* 2013;32(4):368–78. DOI: 10.1097/PGP.0b013e3182630d4e.
15. Rix G.H., Perez-Clemente M.P., Spencer P.J. et al. Myxoma of the ovary. *J Obstet Gynaecol* 1998;18(3):295–6. DOI: 10.1080/01443619867632.
16. Sharma R., Goel R.K., Rana A. et al. Ovarian steroid cell tumor, not otherwise specified. *Pathologica* 2018;110(2):121–2.
17. Monappa V., Reddy S.M., Kudva R. et al. Cystic Sertoli–Leydig cell tumour in a postmenopausal woman with absent virilising symptoms: a diagnostic challenge. *J Clin Diagn Res* 2017;11(5):26–8. DOI: 10.7860/JCDR/2017/26173.9901.
18. Carrasco-Juan J.L., Alvarez-Argüelles Cabrera H., Martín Corriente M.C. et al. Ovarian Leydig cells (OLC): histomorphological and immunohistochemical study. *Histol Histopathol* 2017;32(10):1089–97. DOI: 10.14670/HH-11-876.
19. Brandone N., Borriore C., Rome A. et al. Ovarian Sertoli–Leydig tumor: A tricky tumor. *Ann Pathol* 2018;38(2):131–6. DOI: 10.1016/j.annpat.2018.01.002.
20. Hofland M., Cosyns S., De Sutter P. et al. Leydig cell hyperplasia and Leydig cell tumour in postmenopausal women: report of two cases. *Gynecol Endocrinol* 2013;29(3):213–5. DOI: 10.3109/09513590.2012.705375.
21. Dhirga K.K., Sharma P., Khurana N. et al. Ovarian stromal luteoma in a patient with endometrial carcinoma. *J Obstet Gynaecol Res* 2008;34(2):283–5. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2008.00772.x.
22. Numanoglu C., Guler S., Ozaydin I. et al. Stromal luteoma of the ovary: A rare ovarian pathology. *J Obstet Gynaecol* 2015;35(4):420–1. DOI: 10.3109/01443615.2014.949227.
23. Ugaki H., Enomoto T., Tokugawa Y. et al. Luteoma-induced fetal virilization. *J Obstet Gynaecol Res* 2009;35(5):991–3. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2009.01046.x.
24. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал НМИРЦ Минздрава России, 2019. 231 с. Доступно по: <http://www.oncology.ru/service/statistics/condition/2018.pdf>. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Situation with cancer care in Russia in 2018. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia, 2019. 231 p. Available at: <http://www.oncology.ru/service/statistics/condition/2018.pdf>. (In Russ.).]
25. Boussios S., Moschetta M., Zarkavelis G. et al. Ovarian sex-cord stromal tumours and small cell tumours: Pathological, genetic and management aspects. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017;120:43–51. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2017.10.007.
26. Gershenson D.M. Current advances in the management of malignant germ cell and sex cord-stromal tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 2012;125(3):515–7. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.03.019.
27. Lim D., Oliva E. Ovarian sex cord-stromal tumours: An update in recent molecular advances. *Pathology* 2018;50(2):178–89. DOI: 10.1016/j.pathol.2017.10.008.
28. Dart K., Schwartzfeld T., Brandes W. et al. Metastatic ovarian sex-cord stromal tumor with annular tubules in a patient without Peutz–Jeghers syndrome. *Ear Nose Throat J* 2014;93(6):9–13.
29. Robertson D.M., Stephenson T., Pruyers E. et al. Inhibins/activins as diagnostic markers for ovarian cancer. *Mol Cell Endocrinol* 2002;191(1):97–103. DOI: 10.1016/S0303-7207(02)00060-6.
30. Yamashita K., Yamoto M., Shikone T. et al. Production of inhibin A and inhibin B in human ovarian sex cord stromal tumors. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177(6):1450–7. DOI: 10.1016/S0002-9378(97)70090-5.
31. Haltia U.M., Hallamaa M., Tapper J. et al. Roles of human epididymis protein 4, carbohydrate antigen 125, inhibin B and anti-Müllerian hormone in the differential diagnosis and follow-up of ovarian granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol* 2017;144(1):83–9. DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.11.018.
32. Oost E.E., Charles A., Choong C.S. et al. Ovarian sex cord-stromal tumors in patients with probable or confirmed germline DICER1 mutations. *Int J Gynecol Pathol* 2015;34(3):266–74. DOI: 10.1097/PGP.0000000000000150.
33. Feitelson M.A., Arzumanyan A., Kulathinal R.J. et al. Sustained proliferation in cancer: Mechanisms and novel therapeutic targets. *Semin Cancer Biol* 2015;35:25–54. DOI: 10.1016/j.semcancer.2015.02.006.
34. Grelowski P.G., Bar J.K. The role of p53 protein and MMP-2 tumor/stromal cells expression on progressive growth of ovarian neoplasms. *Cancer Invest* 2013;31(7):472–9. DOI: 10.3109/07357907.2013.820320.

ORCID автора / ORCID of author

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

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Кыргызского государственного медицинского института переподготовки и повышения квалификации им. С.Б. Даниярова Министерства здравоохранения Кыргызской Республики. Пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании и публикацию своих данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Kyrgyz State Medical Institute of Advanced Training and Retraining named after S.B. Daniyarov, Ministry of Health of Kyrgyz Republic. The patients signed informed consent to participate in the study and the publication of their data.

Статья поступила: 16.03.2021. Принята к публикации: 21.04.2021.

Article submitted: 16.03.2021. Accepted for publication: 21.04.2021.

Эволюция лечения свищей прямой кишки: от резекционных методов к лазерной абляции FiLaC®

А.О. Атрощенко^{1,2}, Д.О. Киселев³, С.В. Поздняков⁴, А.В. Тетерин⁵, Д.Л. Давидович⁶

¹Кафедра хирургии и онкологии факультета непрерывного медицинского образования ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

²отделение колопроктологии АО «Ильинская больница»; Россия, 143421 Красногорск, д. Глухово, ул. Рублевское предместье, 2, корп. 2;

³отделение ультразвуковой диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России; Россия, 123423 Москва, ул. Саляма Адилы, 2;

⁴отделение колопроктологии ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»; Россия, 115682 Москва, Ореховый бульвар, 28;

⁵центр колопроктологии АНО «Центральная клиническая больница Святителя Алексия»; Россия, 119071 Москва, Ленинский проспект, 27;

⁶отделение гнойной хирургии с колопроктологическими койками ГБУЗ «Городская клиническая больница им. М.П. Кончаловского Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 124489 Москва, Зеленоград, Каштановая аллея, 2, стр. 1

Контакты: Андрей Олегович Атрощенко dr.atroshchenko@gmail.com

Свищ прямой кишки – одно из самых распространенных колопроктологических заболеваний: ежегодно тысячи пациентов проходят лечение по всему миру. Актуальность выбора лечебной тактики связана с высокой частотой рецидивирования и развития анальной инконтиненции. По данным литературы, хроническое персистирующее течение гнойно-воспалительного процесса наряду с неоднократными хирургическими вмешательствами являются основными предикторами возникновения анальной инконтиненции, частота которой достигает 50 %. Риск развития инконтиненции особенно высок при лечении сложных свищей, поэтому данная проблема остается актуальной задачей в клинической практике врача-колопроктолога.

Ключевые слова: свищ прямой кишки, лазерная абляция свища прямой кишки, малоинвазивные методы лечения свищей прямой кишки

Для цитирования: Атрощенко А.О., Киселев Д.О., Поздняков С.В. и др. Эволюция лечения свищей прямой кишки: от резекционных методов к лазерной абляции FiLaC®. Тазовая хирургия и онкология 2021;11(1):35–41. DOI: 10.17650/2686-9594-2021-11-1-35-41.

Evolution of treatment for rectal fistula: from resection to FiLaC® laser ablation

A.O. Atroshchenko^{1,2}, D.O. Kiselev³, S.V. Pozdnyakov⁴, A.V. Teterin⁵, D.L. Davidovich⁶

¹Department of Surgery and Oncology, Faculty of Postgraduate Medical Education, Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

²Department of Coloproctology, Ilyinskaya Hospital; Build. 2, 2 Rublevskoe Predmestye, Glukhovo, Krasnogorsk 143421, Russia;

³Department of Ultrasound Diagnostics, A.N. Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Ministry of Health of Russia; 2 Salyama Adilya St., Moscow 123423, Russia;

⁴Department of Coloproctology, Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies, Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation; 28 Orekhovyy Bulvar, Moscow 115682, Russia;

⁵Center of Coloproctology, St. Aleksey Central Clinical Hospital; 27 Leninskiy Prospekt, Moscow 119071, Russia;

⁶Department of Purulent Surgery and Coloproctology, M.P. Konchalovsky City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; Build. 1, 2 Kashtanovaya Alleya, Zelenograd, Moscow 124489, Russia

Contacts: Andrey Olegovich Atroshchenko dr.atroshchenko@gmail.com

Rectal fistula – one of the most common coloproctological diseases. Annually, thousands of patients with anal fistula have had treated around the world. Treatment of this disease is an actual problem in coloproctology nowadays due to the high frequency of recurrence and anal incontinence. The chronic persistent perianal suppuration and multiple surgical interventions the main predictor of emergence of the anal incontinence, which could be achieve almost 50 %, according the literature data. The risk of emergence the anal incontinence is particularly high in the treatment of complex fistulas. Therefore, the problem of complex rectal fistulas treating remains an actual task in the clinical practice of a coloproctologist.

Key words: rectal fistulas, minimal-invasive treatment of rectal fistulas, Fistula-tract Laser Closure

For citation: Atroschenko A.O., Kiselev D.O., Pozdnyakov S.V. et al. Evolution of treatment for rectal fistula: from resection to FiLaC® laser ablation. Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology 2021;11(1):35–41. (In Russ.). DOI: 10.17650/2686-9594-2021-11-1-35-41.

Введение

Свищ прямой кишки, или свищ заднего прохода, — часто встречающаяся патология. Ежегодно по всему миру тысячи больных с диагнозом свища заднего прохода проходят лечение как стационарно, так и амбулаторно [1, 2]. Лечение данного заболевания представляет собой актуальную проблему в современной колопроктологии в связи с высокой частотой рецидивирования. Результаты хронического персистирующего нагноения в перианальной области и многократные оперативные вмешательства являются предиктором развития анальной инконтиненции, частота которой, по мнению ряда авторов, достигает 50 % [1, 3–5]. Риск развития недержания особенно высок при лечении сложных свищей.

Еще недавно арсенал хирургических вариантов лечения был ограничен резекционными методами, такими как иссечение свищевого хода, вскрытие в просвет кишки или проведение прорезывающей лигатуры. В настоящее время появилось большое количество современных малоинвазивных способов лечения свищей заднего прохода: перемещение слизистого или анодермального лоскута (ERAF) для укрытия внутреннего отверстия свища; склерозирование свищевого канала фибриновым клеем; проведение различных биологических биодеградируемых obturators; перевязка свищевого хода в межсфинктерном пространстве (LIFT); видеоассистируемое лечение (VAAFT); лазерная абляция свищевого канала (FiLaC®).

Внедрение новых малоинвазивных методик позволяет сохранять у больных сфинктерный аппарат прямой кишки и дает возможность с перспективой смотреть на решение проблемы лечения пациентов с данной патологией.

Целью публикации является описание технических приемов при выполнении лазерной абляции свищей заднего прохода по методике FiLaC®.

Состояние проблемы

Свищ заднего прохода, или хронический парапроктит, — хроническое воспаление тканей промежности, вовлекающее в процесс внутреннюю крипту, межсфинктерное пространство и параректальную клетчатку.

В большинстве случаев он имеет криптоглангулярное происхождение в результате проникновения инфекции и закупорки анальных желез Hermann–Desfosses [6]. Частота выявления свищей прямой кишки в Европе составляет от 1,2 до 2,8 случая на 10 000 населения в год. У мужчин данная патология диагностируется в 2–3 раза чаще, чем у женщин. Средний возраст начала заболевания составляет от 30 до 50 лет [2].

Знание топографо-анатомических взаимоотношений свищевого хода по отношению к мышечным волокнам сфинктерного аппарата прямой кишки позволяет выбрать оптимальный метод хирургического лечения. Существует множество различных классификаций свищей прямой кишки. Согласно классификации Parks выделяют поверхностный (подкожно-подслизистый), интерсфинктерный, транссфинктерный, надсфинктерный и экстрасфинктерный свищи прямой кишки [7].

С нашей точки зрения, наиболее удобна классификация Ю.В. Дульцева в модификации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, согласно которой выделяют 3 типа свищей прямой кишки: интрасфинктерные, транссфинктерные и экстрасфинктерные [8].

В практической деятельности врача-колопроктолога одной из наиболее сложных задач является лечение высоких транссфинктерных (проходящих через глубокую порцию наружного сфинктера) и экстрасфинктерных свищей, множественных свищей и свищей с затеком, а также передних свищей у женщин [9]. Такие свищи принято называть сложными. Наиболее распространенным вариантом лечения сложных свищей прямой кишки является лигатурный метод, заключающийся в постепенном рассечении мышечных волокон анального сфинктера с помощью проведенной через свищевой ход лигатуры. Постепенное затягивание лигатуры приводит к дозированному прорезыванию мышечных волокон внутреннего и наружного сфинктеров, которые попали в петлю проведенной лигатуры, и формированию рубца на этом месте. Данный способ лечения свищей считается наиболее эффективным (более 90 % случаев излечения) [10],

тем не менее частота нарушения функции анального сфинктера достигает 25–65 % [3–5].

Лечение сложных свищей представляет собой актуальную проблему современной колопроктологии в связи с высоким риском развития анальной инконтиненции. Малоинвазивные методы лечения сложных свищей прямой кишки были предложены как альтернатива резекционным методам при высоком риске развития недостаточности анального сфинктера [11]. Существует несколько типов малоинвазивных методов лечения свищей прямой кишки: склерозирование свищевого хода (инъекция биологического клея или стволовых клеток, тампонирование биологическими биодеградируемыми обтураторами); закрытие внутреннего отверстия свища (ушивание рассасывающейся нитью или степлерным аппаратом, клипсами Ovesco), а в последнее время широкое распространение получила методика перевязки свищевого хода в межсфинктерном пространстве – LIFT. Существует много ограничений к применению данных методик, а результаты большинства исследований неоднозначны, редко сопоставимы и, следовательно, недостаточно доказательны. В связи с этим одним из перспективных направлений малоинвазивного способа лечения сложных свищей прямой кишки является методика FiLaC® (Biolitec, Германия) [12–17].

Лазерная абляция FiLaC® – это новый малоинвазивный сфинктеросохраняющий метод лечения свищей прямой кишки. Суть метода заключается в равномерной круговой абляции эпителиальной выстилки свищевого хода, которая формируется из-за поддержания хронического воспалительного процесса в просвете свищевого хода и напрямую зависит от его длительности, по направлению от внутреннего отверстия к наружному с помощью лазерного облучения, подведенного через оптоволоконно. Глубина проникновения лазера в ткани не превышает 2–3 мм, что позволяет выполнять манипуляцию без риска повреждения анального сфинктера. Данная процедура может быть эффективна при лечении высоких и рецидивных свищей прямой кишки, и особенно в тех случаях, когда резекционные методы сопряжены с высоким риском развития анальной недостаточности (рис. 1–4) [18, 19].

Впервые подобная методика была реализована с помощью линейного лазера ND:YAG и углекислотного лазера [20, 21]. Первое пилотное исследование применения технологии FiLaC® при лечении свищей прямой кишки было опубликовано в 2011 г. А. Wilhelm [22]. С тех пор отмечается неуклонно увеличивающийся интерес к данной методике в научном медицинском сообществе.

Различные варианты хода свища, его длины, диаметра, предыдущих методов лечения и степени активности воспалительного процесса могут играть ключевую роль в результативности применения лазерной абляции. Эффективность абляции эпителиальной

выстилки свищевого хода зависит от длины волны и энергии лазерного излучения. Наибольшей эффективности методика FiLaC® достигает при диаметре свищевого хода не более 4–5 мм; при большем диаметре



Рис. 1. Энергетическая установка с выбранными параметрами работы
Fig. 1. Laser ablation system with working parameters set

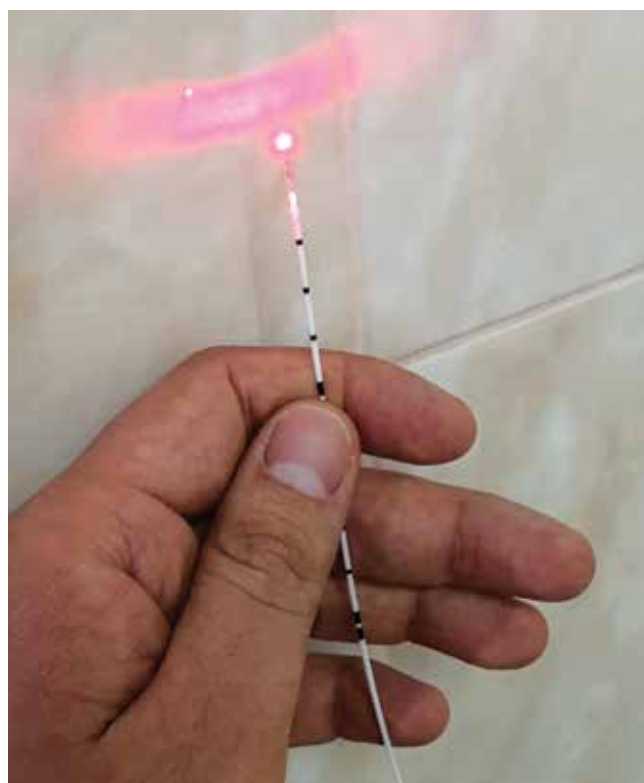


Рис. 2. Оптоволоконно
Fig. 2. Optical fiber



Рис. 3. Передний трансфинктерный свищ

Fig. 3. Anterior transsphincteric fistula



Рис. 4. Процесс лазерной абляции свища заднего прохода

Fig. 4. Laser ablation of the anal fistula

результативность может быть не столь убедительной, что, возможно, объясняет определенную долю рецидивов [23, 24]. Ряд авторов не рекомендуют использовать методику FiLaC® при свищах с диаметром хода более 5 мм, наличием затеков по ходу свища, при протяженности свищевого хода менее 4 см, при низких свищах заднего прохода, а также при наличии «незрелого» свища или при активном воспалении окружающих тканей [22–26].

G. de Bonnechose и соавт. [25] опубликовали данные о заживлении свищей прямой кишки после лазерной абляции в 44,6 % случаев (на всю группу), при этом свищи с широким внутренним отверстием заживали лишь в 15 % случаев, в то время как при наличии узкого внутреннего отверстия частота заживления составляла 49 %.

По мнению большинства авторов, ревизия, кюретаж и установка дренирующего сетона как 1-го этапа лечения за 12 нед до лазерной абляции помогают в формировании фиброзной ткани и созревании свищевого хода [6, 7, 27–29]. Двухэтапная методика позволяет сформировать свищевой ход оптимального диаметра (4 мм), что дает возможность наиболее эффективно использовать лазерную технологию для лечения.

Длина свищевого хода также играет ключевую роль в результативности лазерной абляции: короткий свищевой ход имеет больший риск рецидивирования. По данным литературы, чем длиннее свищевой ход, тем надежнее происходит его склерозирование в результате лазерной абляции [26, 27]. Эта теория основана на предположении, что более длинный свищевой ход при лазерной абляции более надежно склерозируется за счет наличия большего объема мягких тканей по сравнению с коротким свищевым ходом.

За последние годы было поднято еще несколько острых вопросов, касающихся данной процедуры. Одним из них является закрытие внутреннего отверстия свища. Для улучшения безрецидивных результатов было предложено дополнительно укрывать внутреннее отверстие перемещенным лоскутом по методике ERAF [22, 28]. Мы считаем, что закрытие внутреннего отверстия является важным залогом успеха в лечении, однако рутинно не используем дополнительные методы для укрытия внутреннего отверстия. Целесообразно дополнять методику FiLaC® укрытием внутреннего отверстия перемещенным лоскутом (ERAF) в тех случаях, когда внутреннее отверстие широкое и без рубцовых изменений (больше, чем диаметр оптоволоконного зонда для абляции), а окружающие ткани хорошо кровоснабжаются.

Еще один важный вопрос: какое количество энергии необходимо для лазерной абляции слизистой выстилки стенок свища? Регламентировать этот параметр не так уж и просто, поскольку для точного воспроизведения методики требуется измерить количество энергии, приходящееся на квадратный сантиметр сечения свищевого хода. Подсчет общего количества джоулей, использованных за всю процедуру, не позволяет установить факт их равномерного распределения на каждый сантиметр стенки свищевого хода, которое во многом определяется равномерностью проведения оптоволоконного зонда.

G. de Bonnechose и соавт. [25] в своем исследовании не стандартизировали процедуру в соответствии с количеством энергии, приходящейся на квадратный сантиметр стенки свищевого хода. Тем не менее когда они проанализировали общее количество затраченной на процедуру энергии, то установили, что при общей энергозатрате 400 Дж частота рецидивов была выше, чем при энергозатрате более 400 Дж (65 % против 32 % соответственно). Подведение большего количества энергии к стенке свища может привести к ожогу окружающих тканей и увеличению диаметра свищевого хода [25]. С другой стороны, недостаточное количество энергии не позволяет надежно выполнить абляцию слизистой выстилки свищевого хода.

По-видимому, в различных исследованиях энергетические параметры используемого лазерного облучения значительно различаются. Например, E. Oztürk и B. Gülcü использовали примерно 90 Дж/см [24],

A. Wilhelm и соавт. — 39 Дж/см [28], в то время как в P. Giamundo и соавт. — 120 Дж/см [29]. В работе G. de Bonnechose и соавт. [25] при анализе скорости заживления свища в зависимости от величины энергии, потраченной на лазерную абляцию, были выявлены тенденции, подтверждающие тот факт, что данный параметр является одним из важнейших в результативности методики, и вопрос оптимальных энергетических параметров на данный момент остается открытым.

Эффект лазерного облучения стенки свищевого хода недоступен прямой визуализации, что также может быть важным аспектом при выполнении данного метода лечения. Поскольку абляция происходит «вслепую» и количество подведенной энергии на каждый сантиметр зависит от скорости проведения оптического волокна, склерозирование участков свищевого хода достаточно сложно контролировать, и это затрудняет точное воспроизведение процедуры. «Ощущение сопротивления» при медленном проведении оптоволоконного зонда от внутреннего отверстия к наружному может быть своеобразным маркером того, что ткани стенки свищевого хода облитерированы и плотно охватили оптоволоконно. В связи с этим трансанальное ультразвуковое исследование, выполненное при первичном осмотре пациента и непосредственно перед операцией, становится важнейшим фактором, позволяющим минимизировать риск пропуска вторичных свищевых ходов, не дренированных затеков, а в послеоперационном периоде позволяет оценить точную локализацию лоскута относительно внутреннего свищевого отверстия (при использовании методики перемещенного лоскута для закрытия внутреннего отверстия свища), его кровоснабжение в режиме цветового доплеровского картирования, облитерацию свищевого хода на всем его протяжении (рис. 5–9).

Следующий спорный вопрос — что делать с наружным отверстием свища. Дистальная треть свищевого хода менее эффективно подвергается облитерации

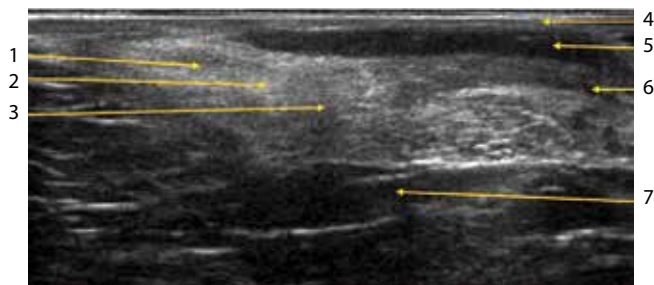


Рис. 5. Ультрасонограмма, В-режим, продольный срез. Строение анального канала: 1 — подкожная порция наружного сфинктера; 2 — поверхностная порция наружного сфинктера; 3 — глубокая порция наружного сфинктера; 4 — эпителий-подэпителиальная выстилка; 5 — внутренний сфинктер; 6 — продольная мышца; 7 — клетчатка

Fig. 5. B-scan ultrasonography, longitudinal view. Structure of the anal canal: 1 — subcutaneous portion of the external sphincter; 2 — superficial portion of the external sphincter; 3 — deep portion of the external sphincter; 4 — epithelial/subepithelial layer; 5 — internal sphincter; 6 — longitudinal muscle; 7 — soft tissue



Рис. 6. Ультрасонограмма в В-режиме, продольное сечение. Транссфинктерный свищ заднего прохода (глубокая порция) с наличием лазерного диода в его просвете, состояние до выполнения абляции: 1 — эпителий-подэпителиальная выстилка; 2 — внутренний сфинктер; 3 — наружный сфинктер; 4 — лазерный диод в просвете свищевого хода; 5 — ишиоанальная клетчатка

Fig. 6. B-scan ultrasonography, longitudinal view. Transsphincteric fistula of the anus (deep portion) with a laser diode in its lumen; the condition before ablation: 1 — epithelial/subepithelial layer; 2 — internal sphincter; 3 — external sphincter; 4 — laser diode in the fistula; 5 — ischioanal tissue



Рис. 7. Ультрасонограмма в В-режиме, продольное сечение. Транссфинктерный свищ заднего прохода (глубокая порция), состояние после лазерной абляции свищевого хода (ранний послеоперационный период): 1 — газопылевое облако на месте свищевого хода, или ранний послеоперационный период после термоабляции свищевого хода. Исследование через 1 мин после абляции

Fig. 7. B-scan ultrasonography, longitudinal view. Transsphincteric fistula of the anus (deep portion); condition after laser ablation of the fistula (early postoperative period): 1 — a gas-dust cloud at the site of fistula in the early postoperative period after thermal ablation of the fistula. Examination 1 min after ablation

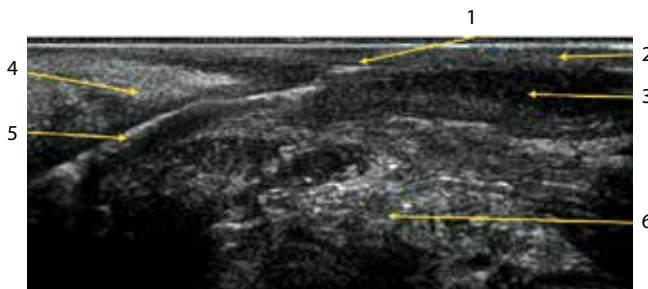


Рис. 8. Ультрасонограмма в В-режиме, продольное сечение. Транссфинктерный свищ заднего прохода (поверхностная порция), состояние после лазерной термоабляции свищевого хода (ранний послеоперационный период): 1 — внутреннее свищевое отверстие; 2 — эпителий-подэпителиальная выстилка; 3 — внутренний сфинктер; 4 — подкожная порция наружного сфинктера; 5 — ход свища после абляции; 6 — ишиоанальная клетчатка

Fig. 8. B-scan ultrasonography, longitudinal view. Transsphincteric fistula of the anus (superficial portion); condition after laser thermal ablation of the fistula (early postoperative period): 1 — fistula's internal opening; 2 — epithelial/subepithelial layer; 3 — internal sphincter; 4 — subcutaneous portion of the external sphincter; 5 — fistula after ablation; 6 — ischioanal tissue

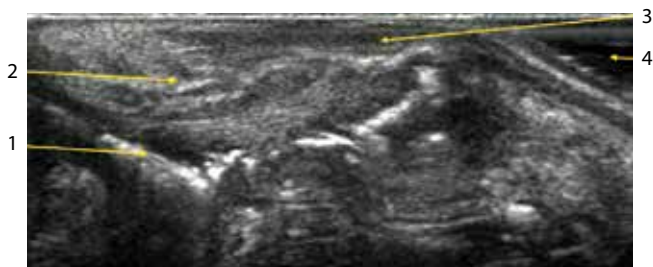


Рис. 9. Ультрасонограмма в В-режиме, продольное сечение. Экстра-сфинктерный свищ заднего прохода, лазерная термоабляция свищевого хода: 1 — диод в просвете свища; 2 — порции наружного сфинктера; 3 — внутренний сфинктер; 4 — просвет нижнеампулярного отдела прямой кишки

Fig. 9. B-scan ultrasonography, longitudinal view. Extrasphincter fistula of the anus; laser thermal ablation of the fistula: 1 — diode in the lumen of the fistula; 2 — portions of the external sphincter; 3 — internal sphincter; 4 — lower rectum

при лазерной абляции. Это связано с тем, что окружающие свищевой ход ткани в этой области, как правило, содержат меньше соединительной ткани, участвующей в процессе облитерации. Поэтому в ряде случаев целесообразно выполнять иссечение наружного отверстия с дистальной третью свищевого хода.

В некоторых исследованиях отмечено, что после лазерной абляции высокие свищи прямой кишки трансформировались в низкие [28, 29], что позволяло в последующем эффективно лечить их резекционными методами или повторной лазерной абляцией.

Еще одним интересным фактом является то, что в большинстве исследований отмечено уменьшение клинических симптомов даже при рецидивировании свища с наличием выделений из его наружного отверстия [28–30]. Именно по этой причине ряд пациентов отказывались от дальнейшего лечения даже при наличии признаков рецидива.

Заключение

Эволюция хирургического лечения сложных свищей прямой кишки идет по пути внедрения новых малотравматичных сфинктеросберегающих технологий. Методика лазерной абляции FiLaC® сочетает в себе минимальные риски повреждения анального сфинктера и достаточно высокую результативность, что позволяет с оптимизмом смотреть на перспективу решения проблемы лечения сложных свищей прямой кишки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Jacob T.J., Perakath B., Keighley M.R. Surgical intervention for anorectal fistula. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;5:CD006319. DOI: 10.1002/14651858.CD006319.pub2.
- Zanotti C., Martinez-Puente C., Pascual I. et al. An assessment of the incidence of fistula-in-ano in four countries of the European Union. *Int J Colorectal Dis* 2007;22:1459–62. DOI: 10.1007/s00384-007-0334-7.
- Williams J.G., Farrands P.A., Williams A.B. The treatment of anal fistula: ACPGBI position statement. *Colorectal Dis* 2007;9:18–50. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2007.01372.x.
- Garcés-Albir M., García-Botello S.A., Esclapez-Valero P. Quantifying the extent of fistulotomy. How much sphincter can we safely divide? A three-dimensional endosonographic study. *Int J Colorectal Dis* 2012;27:1109–16. DOI: 10.1007/s00384-012-1437-3.
- Toyonaga T., Matsushima M., Tanaka Y. Non-sphincter splitting fistulotomy vs conventional fistulotomy for high trans-sphincteric fistula-in-ano: a prospective functional and manometric study. *Int J Colorectal Dis* 2007;22:1097–02. DOI: 10.1007/s00384-007-0288-9.
- Blumetti J., Abcarian A., Quinteros F. et al. Evolution of treatment of fistula in ano. *World J Surg* 2012;36:1162–7. DOI: 10.1007/s00268-012-1480-9.
- Parks A.G., Gordon P.H., Hardcastle J.D. A classification of fistula-in-ano. *Br J Surg* 1976;63:1–12.
- Дульцев Ю.В., Саламов К.Н. Папроктит. М., 1981. [Dultsev Yu.V., Salamov K.N. Paraproctitis. Moscow, 1981. (In Russ.)].
- Arnous J., Denis J., Puy-Montbrun T. Les suppurations anales et périanales. A propos de 6500 cas. *Concours Med* 1980;12:1715–29.
- Tyler K.M., Aarons C.B., Sentovich S.M. Successful sphincter-sparing surgery for all anal fistulas. *Dis Colon Rectum* 2007;50:1535–9. DOI: 10.1007/s10350-007-9002-9.
- The Surgisis AFP anal fistula plug: report of a consensus conference. *Colorectal Dis* 2008;10:17–20. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2007.01423.x.
- Giamundo P., Cecchetti W., Esercizio L. Doppler guided hemorrhoidal laser procedure for the treatment of symptomatic hemorrhoids: experimental background and short-term clinical results of a new mini-invasive treatment. *Surg Endosc* 2011;25:1369–75. DOI: 10.1007/s00464-010-1370-x.
- Giamundo P., Salfi R., Geraci M. The hemorrhoid laser procedure technique vs rubber band ligation: a randomized trial comparing 2 mini-invasive treatments for second- and third-degree hemorrhoids. *Dis Colon Rectum* 2011;54:693–8. DOI: 10.1007/DCR.0b013e3182112d58.
- Jahanshahi A., Mashhadizadeh E., Sarmast M.H. Diode laser for treatment of symptomatic hemorrhoid: a short term clinical result of a mini invasive treatment, and one year follow up. *Pol Przegl Chir* 2012;84:329–32.
- Plapler H., Hage R., Duarte J. A new method for hemorrhoid surgery: intra-hemorrhoidal diode laser, does it work? *Photomed Laser Surg* 2009;27:819–23. DOI: 10.1089/pho.2008.2368.
- Wang D., Zhong K.L., Chen J.L. Effect of diode laser coagulation treatment on grade III internal hemorrhoids. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi* 2005;8:325–7.
- Gale S.S., Lee J.N., Walsh M.E. A randomized, controlled trial of endovenous thermal ablation using the 810-nm wavelength laser and the ClosurePLUS radiofrequency ablation methods for superficial venous insufficiency of the great saphenous vein. *J Vasc Surg* 2010;52:645–50.
- Doganci S., Demirkilic U. Comparison of 980 nm laser and bare-tip fibre with 1470 nm laser and radial fibre in the treatment of great saphenous vein varicosities: a prospective randomized clinical trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010;40:254–9.
- Litza E.M., van Wijk J.J., Gosselink M.P. Seton drainage prior to transanal advancement flap repair: useful or not?

- Int J Colorectal Dis 2010;25:1499–502.
DOI: 10.1007/s00384-010-0993-7.
20. Ellison G.W., Bellah J.R., Stubbs W.P., Van Gilder J. Treatment of perianal fistulas with ND:YAG laser – results in twenty cases. *Vet Surg* 1995;24:140–7.
 21. Bodzin J.H. Laser ablation of complex perianal fistulas preserves continence and is a rectum-sparing alternative in Crohn's disease patients. *Am Surg* 1998;64:627–31.
 22. Wilhelm A. A new technique for sphincter preserving anal fistula repair using a novel radial emitting laser probe. *Tech Coloproctol* 2011;15:445–9.
 23. Giamundo P., Geraci M., Tibaldi L., Valente M. Closure of fistula-in-ano with laser – FiLaC™: an effective novel sphincter-saving procedure for complex disease. *Colorectal Dis* 2014;16:110–5. DOI: 10.1111/codi.12440.
 24. Oztürk E., Gülcü B. Laser ablation of fistula tract: A sphincter preserving method for treating fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum* 2014;57:360–4.
 25. De Bonnechese G., Lefèvre J.H., Auber M. et al. Laser ablation of fistula tract (LAFT) and complex fistula-in-ano: the ideal indication is becoming clearer. *Tech Coloproctol* 2020. DOI: 10.1007/s10151-020-02203-y.
 26. Lauretta A., Falco N., Stocco E. et al. Anal fistula laser closure: the length of fistula is the Achilles' heel. *Tech Coloproctol* 2018;22:933–9.
 27. Marref I., Spindler L., Aubert M. et al. The optimal indication for FiLaC® is high trans-sphincteric fistula-in-ano: the study of a prospective cohort of 69 consecutive patients. *Tech Coloproctol* 2019;23:893–7. DOI: 10.1007/s10151-019-02077-9.
 28. Wilhelm A., Fiebig A., Krawczak M. Five years of experience with the FiLaC™ laser for fistula-in-ano management: long-term follow-up from a single institution. *Tech Coloproctol* 2017;21:269–76. DOI: 10.1007/s10151-017-1599-7.
 29. Giamundo P., Esercizio L., Geraci M. et al. Fistula-tract laser closure (FiLaC™): long-term results and new operative strategies. *Tech Coloproctol* 2015;19:449–53. DOI: 10.1007/s10151-015-1282-9.
 30. Terzi M.C., Agalar C., Habip S. et al. Closing perianal fistulas using a laser: long-term results in 103 patients. *Dis Colon Rectum* 2018;61:599–603. DOI: 10.1097/DCR.0000000000001038.

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

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

Метастатический колоректальный рак. Эволюция лечебных подходов: взгляд хирурга-онколога

В.А. Алиев, З.З. Мамедли, Ю.А. Барсуков, З.А. Дудаев, П.А. Тихонов, Д.В. Подлужный, С.Г. Гайдаров
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Вячеслав Афандиевич Алиев afandi@inbox.ru

В статье обсуждается эволюция развития лечебных подходов при первично-метастатическом колоректальном раке, роль хирургического метода на разных этапах комбинированного и комплексного лечения, в том числе и стратегии «сначала печень». На основании данных крупных метаанализов последних 5 лет анализируются возможности проведения периоперационной и неoadъювантной полихимиотерапии у больных раком ободочной и прямой кишки с синхронными отдаленными метастазами в печени, приведены современные данные о возможности использования лучевой терапии на первичную опухоль при данной патологии, а также риски и преимущества такого подхода, приводятся данные клинических исследований.

Ключевые слова: рак ободочной кишки, рак прямой кишки, метастатический колоректальный рак, неoadъювантная химиотерапия, периоперационная химиотерапия, стратегия «сначала печень», химиолучевая терапия, синхронные метастазы, «сначала печень»

Для цитирования: Алиев В.А., Мамедли З.З., Барсуков Ю.А. и др. Метастатический колоректальный рак. Эволюция лечебных подходов: взгляд хирурга-онколога. Тазовая хирургия и онкология 2021;11(1):42–59. DOI: 10.17650/2686-9594-2021-11-1-42-59.

Metastatic colorectal cancer. Evolution of treatment strategies: surgeons' point of view

V.A. Aliev, Z.Z. Mamedli, Yu.A. Barsukov, Z.A. Dudaev, P.A. Tikhonov, D.V. Podluzhnyy, S.G. Gaydarov

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

Contacts: Vyacheslav Afandievich Aliev afandi@inbox.ru

This article explores evolution of treatment options in colorectal cancer with synchronous metastatic disease, role of surgical approach on different stages of combined-modality therapy, including “liver first” strategy. Prospects of perioperative and neoadjuvant polychemotherapy in patients with colorectal cancer with synchronous distant metastases to liver, data on possibility of using radiation therapy in treatment of primary tumor and liver metastases, as well as risks and benefits of this approach and available clinical research data are analyzed.

Key words: colon cancer, rectal cancer, metastatic colorectal cancer, neoadjuvant chemotherapy, perioperative chemotherapy, “liver first” strategy, chemoradiation therapy, synchronous metastases, «liver first»

For citation: Aliev V.A., Mamedli Z.Z., Barsukov Yu.A. et al. Metastatic colorectal cancer. Evolution of treatment strategies: surgeons' point of view. Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology 2021;11(1): 42–59. (In Russ.). DOI: 10.17650/2686-9594-2021-11-1-42-59.

Наиболее часто отдаленные метастазы колоректального рака локализуются в печени и в дальнейшем доминируют в клинической картине, а также являются первичным определяющим фактором выживаемости больных. При отсутствии специфического лечения средняя продолжительность жизни пациентов с метастатическим поражением печени варьирует от 7 до 12 мес

с момента установления диагноза. От 15 до 25 % больных колоректальным раком при первичном обращении, а также при выполнении предположительно радикальных операций уже имеют метастазы в печени [1].

Оценивая прогноз болезни, выделяют ряд факторов, влияющих на продолжительность жизни: стадия первичной опухоли, количество печеночных метастазов,

временной интервал между удалением первичной опухоли и появлением метастазов, количество метастатических узлов, типы резекций, расстояние от края резекции до опухоли, объем метастатического поражения печени и т. д. Немаловажным фактором, определяющим прогноз лечения, является категория R (residual tumor), которая соответствует визуализации остаточной опухоли после выполнения так называемой циторедуктивной операции (R1 — микроскопическое определение остаточной опухоли; R2a — макроскопически локально определяется остаточная опухоль; R2b — макроскопически в отдаленных органах определяется остаточная опухоль; R2c — макроскопически определяется остаточная опухоль с обеих сторон). Средняя продолжительность жизни пациентов с метастатическим поражением печени без специфического лечения — менее 1 года, а при синхронном метастазировании — 4,5 мес с момента установления диагноза. При наличии макроскопически определяемой остаточной опухоли (R2) 5-летняя выживаемость составляет 0–5 % [2].

Доказано, что если отдаленные метастазы ограничены печенью, ее резекция является единственным потенциально лечебным методом. До настоящего времени нет общепринятой хирургической тактики лечения пациентов с синхронными метастазами колоректального рака в печени.

В последнее время отмечается существенный прогресс в лечении метастатического колоректального рака, а именно: развитие фундаментальной онкологии (определение потенциальных мишеней), появление новых препаратов (новых схем) и бурное развитие лекарственной терапии, и самое важное, на наш взгляд, — выделение прогностических групп для мультидисциплинарного лечения. Современное лечение больных раком прямой и ободочной кишки с метастазами в печени базируется на внедрении новейших высокочувствительных лекарственных препаратов, использовании современных лучевых установок и прогрессе хирургических технологий, внедрении более агрессивного хирургического подхода и подразумевает всесторонний анализ особенностей заболевания и выбор тактики лечения с участием мультидисциплинарной команды специалистов [3–6]. В связи с этим классификация рака ободочной и прямой кишки по международной TNM-системе (Tumor, Nodules, Metastases) Union for International Cancer Control (UICC) претерпела ряд эволюционных изменений, связанных с определением групп благоприятного прогноза. Так, по системе TNM (7-е издание, 2009 г.) категория M1a означала наличие отдаленных метастазов в 1 органе, M1b — наличие отдаленных метастазов более чем в 1 органе или по брюшине. В 8-м же издании TNM (2017 г.) приводится следующая интерпретация поражения метастазами отдаленных органов: M1a — наличие отдаленных метастазов в 1 органе, M1b — наличие отдаленных метастазов в 2 органах, M1c — наличие только метаста-

зов по брюшине или также в других органах и структурах. Известно, что прогноз у больных с синхронными метастазами печени хуже, чем у больных с отсроченным появлением метастазов в печени после удаления первичной опухоли, однако на сегодняшний день имеются данные об отсутствии различий в общей выживаемости (ОВ) вне зависимости от времени метастазирования [7].

Кроме того, разработка техники проведения оперативных вмешательств наряду с повышением качества анестезиологического и реанимационного пособия позволила значительно улучшить непосредственные результаты лечения. А за счет развития новых хирургических технологий отмечается и расширение показаний к агрессивному хирургическому лечению и выполнению мультиорганных резекций. Однако в мировой литературе споры по поводу выбора тактики лечения продолжаются, и нет четкого понимания касательно того, с чего начинать лечение. Если на сегодняшний день, по данным литературы, выбор тактики лечения больных раком ободочной кишки с синхронными отдаленными метастазами наиболее понятен, то при локализации опухоли в прямой кишке единых стандартов нет.

Актуальными являются 3 принципиально различных подхода к лечению пациентов с колоректальным раком с синхронными метастазами в печени: 1) «классический», или отсроченный, когда удаляется первичная опухоль, после чего следует резекция печени; 2) симультанные операции; 3) «сначала печень» (“liver first”), где последовательность операций противоположна таковой при «классическом» подходе. Следует отметить, что во всех 3 подходах есть различные вариации назначения неоадьювантной, периоперационной и адьювантной химиотерапии в зависимости от локализации первичной опухоли, поражения регионарных лимфатических узлов, резектабельности печени, мутационного статуса, возраста пациента. Таким образом, хотелось сконцентрировать внимание именно на хирургическом аспекте данных подходов и определиться с показаниями для выбора той или иной хирургической стратегии.

На сегодняшний день при раке прямой кишки с синхронными отдаленными метастазами возможно проводить интенсивную химиотерапию и лучевую терапию на первичный очаг, что позволит обосновать хирургическое лечение на печени в период ожидания реализации лучевого лечения. Продление жизни и улучшение ее качества с использованием стратегии «сначала печень» у этой тяжелой категории пациентов, считавшихся до недавнего времени подлежащими лишь симптоматической терапии, является актуальной задачей.

Несмотря на успехи современной онкологии, хирургический метод остается основным в лечении злокачественных новообразований желудочно-кишечного

тракта. Но даже при выполнении резекций в объеме R0 возможно прогрессирование рака после радикального лечения. С другой стороны, ряд исследователей предполагают, что риск диссеминации заболевания значительно повышается интраоперационно за счет активного синтеза различных факторов роста и цитокинов в ответ на хирургическую агрессию [8–10], а также под воздействием механических факторов [11]. Не исключено также наличие микрометастатических очагов в тканях, не удаляемых при выполнении стандартных оперативных вмешательств [12].

Таким образом, отбор, систематизация и анализ данных иностранной и отечественной литературы, опыта зарубежных клиник и больших мультицентровых исследований позволят выделить контингент больных, подлежащих противоопухолевому лечению на основе персонализированного подхода, и оценить целесообразность того или иного подхода и вида лечения пациентов с первично метастатическим колоректальным раком. Продление жизни и улучшение ее качества у этой тяжелой категории пациентов, прежде считавшихся подлежащими лишь симптоматической терапии, — актуальная задача современной клинической онкологии.

Эволюция лечебных подходов (исторические данные)

В конце прошлого века хирургические вмешательства при раке толстой кишки с отдаленными метастазами выполнялись лишь по жизненным показаниям, носили симптоматический характер и, как правило, заключались в формировании разгрузочной колостомы или обходного межкишечного анастомоза [13, 14]. В результате многолетних усилий к концу прошлого столетия сложилась весьма стойкая система взглядов на хирургическое лечение больных раком прямой и ободочной кишки, утвердились принципиальные позиции, позволяющие рекомендовать рациональные операции при этом заболевании. Однако предложенные показания и противопоказания ограничивали число пациентов, так как при первичном обследовании выявлялась большая группа больных, у которых обнаруживались отдаленные метастазы. Они подлежали либо отказу в лечении, либо формированию колостомы в связи с развитием кишечной непроходимости. В литературе стали появляться сообщения о паллиативных резекциях толстой кишки. Общепринятая стратегия в лечении больных колоректальным раком с синхронными метастазами в печени не определена окончательно и сегодня. Тем не менее большинство исследователей считают, что достичь хороших результатов можно лишь при лечении, направленном как на первичную опухоль, так и на метастатические очаги. Развитие осложнений, связанных с первичной опухолью (острая кишечная непроходимость, кровотечение, перфорация, свищи), диктует необходимость

экстренного оперативного лечения. Основная цель операций — спасение жизни больного и, при резектабельной первичной опухоли и отсутствии соматических противопоказаний, удаление новообразования. Дальнейшая тактика ведения больного зависит от операбельности метастатических очагов. R. Adam всегда акцентировал внимание на том, что предпочтение нужно отдавать хирургическому методу с последующей химиотерапией [15].

В начале этого столетия отношение к больным с метастатическим колоректальным раком претерпело значительные изменения. При этом подходы российской и западной школ к лечению принципиально различаются. В странах Европы и США онкологи считают проведение химиотерапии более эффективным методом продления жизни у этой категории больных, а паллиативные хирургические вмешательства — малорезультативными и лишь откладывающими сроки начала лекарственного лечения. Предпочтительность такой тактики зарубежные исследователи мотивируют также сравнительной редкостью грозных осложнений (обтурационная кишечная непроходимость, перфорация кишки, массивное кровотечение), возникающих не более чем у 20 % пациентов [16–18]. Использование эндоскопических методов позволяет достичь успеха в ликвидации кишечной непроходимости или кровотечения. Кишечная непроходимость, вызванная опухолью, может быть успешно ликвидирована стентами, поставленными эндоскопически и эффективными в 90 % случаев [19]. Точно так же эндоскопические аблационные методы лечения могут быть полезны в контроле непроходимости и геморрагических симптомов. Они могут включать эндоскопическую лазерную терапию, такую как Nd:YAG (неодимовый гранат алюминия итрия) лазер, лечение холодом, трансанальную резекцию или фотодинамическую терапию [20]. Так, терапия лазером Nd:YAG может обеспечить эффективную паллиативную процедуру почти в 90 % случаев рака ободочной и прямой кишки с показателями осложнений менее чем 10 % [21].

В первом десятилетии XXI века позиция по удалению первичной опухоли 1-м этапом нашла свое признание среди большинства общих хирургов, а не онкологов и химиотерапевтов, и совпала с отечественной идеологией лечения диссеминированного колоректального рака, целью которого является выполнение циторедуктивных операций с последующим воздействием на метастатические очаги, что, к сожалению, и до сих пор поддерживается нашими коллегами в некоторых регионах России. Успехи химиотерапии (новые лекарственные препараты и схемы лечения) позволяют надеяться на возможность успешного воздействия и на неудаленные очаги опухоли. Еще в 2011 г. в работе М. Karoui было показано, что удаление первичного очага улучшает качество жизни больных, избавляя от болевого синдрома, является профилактикой различных

осложнений, делает последующую химиотерапию более направленной. Так, было показано, что в группе пациентов с раком толстой кишки с неоперабельными синхронными отдаленными метастазами удаление первичного очага с последующей химиотерапией приводило к более длительному выживанию по сравнению с группой больных, которым проводилась только химиотерапия [22]. В работе L. Ruo также продемонстрированы преимущества в ОВ при удалении первичного очага при его бессимптомном течении по сравнению с проведением только лекарственного лечения [23]. В то же время имеются сведения, что при сравнении групп с запущенным колоректальным раком при использовании современной химиотерапии и резекции кишки с последующей химиотерапией не было никаких существенных различий между этими 2 группами с точки зрения дальнейших осложнений опухолевого процесса [24].

Далее в начале XXI века появился и стал популярным термин «циторедуктивные операции», который пришел к хирургам-колопроктологам из онкогинекологии, когда российский ученый Я.В. Бохман в 1993 г. показал, что после удаления первичной опухоли и последующего лечения оставшихся метастазов противоопухолевыми препаратами удается достичь значительного увеличения выживаемости [25]. Связано это с тем, что число осложнений и летальность после обширных операций удалось свести к минимуму, а также с появлением новых, более эффективных схем лекарственного лечения. Циторедуктивные операции заключаются в резекции первичного или рецидивного опухолевого очага и одновременном полном или частичном удалении отдаленных метастазов. Так, Н.Н. Симонов (2002) разделил циторедукцию на 4 вида [26]:

- 1) 100 % визуальная опухолевая редукция: путем типичной или комбинированной операции удаляются первичный опухолевый очаг и все отдаленные метастазы;
- 2) частичная опухолевая циторедукция: удаляется первичный опухолевый очаг и проводится частичное удаление отдаленных метастазов;
- 3) частичная опухолевая циторедукция: резецируется первичный опухолевый очаг, метастазы не удаляются;
- 4) удаление отдаленных метастазов в различные сроки после ранее выполненной радикальной или циторедуктивной операции.

Разбираемая проблема стала настолько актуальна, что явилась предметом дискуссий на страницах научных журналов. Еще в 2002 г. М.В. Гринев и Ф.Х. Абдусаматов в статье «Оправдана ли циторедуктивная хирургия в лечении колоректального рака IV стадии» высказали мнение, что циторедуктивные операции включают обязательное удаление первичной опухоли или основной ее массы с синхронным или метакронным удалением отдаленных метастазов. Главной целью

при этом является не абластичность удаления отдаленных метастазов, а максимально возможная степень уменьшения объема опухоли в организме, несмотря на диссеминацию опухолевого процесса. Смысл подобных вмешательств состоит в значительно большей эффективности подавления оставшегося минимального солитарного макроскопического объема опухолевой ткани и/или генерализованного микроскопического пула опухолевых клеток в ходе послеоперационной химиоиммунотерапии. В своей статье М.В. Гринев и Ф.Х. Абдусаматов приводят обоснование циторедуктивной терапии, включающее следующие положения:

- 1) уменьшение опухолевой массы увеличивает чувствительность оставшейся опухоли к химиотерапии и радиационной терапии за счет:
 - увеличения пропорции пролиферирующих опухолевых клеток;
 - улучшения клеточного распределения кислорода и питательных веществ внутри оставшейся опухоли;
 - уменьшения вероятности развития резистентных клонов;
 - уменьшения числа химиотерапевтических циклов, необходимых для иррадиации опухоли;
- 2) уменьшение опухолевой антигенности приводит к уменьшению активности Т-супрессоров и активизации иммунного ответа;
- 3) уменьшение иммуносупрессивных факторов, вырабатываемых опухолевыми клетками, приводит к деблокированию иммунной системы;
- 4) это позволяет иммунной системе «легче справиться» с оставшейся опухолевой массой [27, 28].

В 2006 г. в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России была проведена работа по изучению оценки эффективности удаления первичного очага. По результатам исследования данных 230 пациентов показана целесообразность выполнения циторедуктивных операций, заключающихся в удалении первичного очага, даже у больных с множественными метастазами в печени и/или других органах. Выполнение таких оперативных вмешательств увеличило показатель 2-летней выживаемости по сравнению с симптоматическими (дренирующими) операциями в 3,9 раза. Однако необходимо отметить, что частота осложненных форм со стороны первичной опухоли не превышала 15 %, возможность выполнения циторедуктивной (не симптоматической) операции коррелировала с глубиной опухолевой инвазии первичной опухоли [29, 30].

Исторически сложилось так, что в большинстве исследований для уменьшения операционного риска рекомендуют 1-м этапом удаление первичного очага, а выполнение резекции печени через 2–3 мес. К сожалению, все исследования ретроспективные и нерандомизированные [31–33].

Выбор тактики лечения больных раком толстой кишки в зависимости от локализации и степени местного распространения опухоли, числа отдаленных метастазов и количества пораженных других органов должен быть различным. Вопрос о выборе последовательности лечебных мероприятий (начинать ли с циторедуктивной операции или ей должно предшествовать лекарственное лечение), определение метода воздействия на метастатически пораженный орган, тактика в отношении первичной опухоли при раке прямой или ободочной кишки (лучевая либо химиолучевая терапия), выбор лекарственных препаратов, их комбинации и сроках лечения остаются неизученными.

Тенденция к расширению показаний к удалению резектабельных метастазов в печени при резектабельной первичной опухоли поддерживается всеми школами онкохирургов после публикации первых успешных результатов такого метода лечения [34–36]. При множественных метастазах вопрос о том, кому из пациентов и когда целесообразно выполнять циторедуктивную операцию (последовательность хирургического и лекарственного этапа), требует анализа и обоснования, но степень риска оперативного вмешательства не должна быть выше, чем при радикальной операции такого же объема. Но даже в тех случаях, когда в силу распространенности процесса полное удаление метастатических очагов выполнить нельзя, возможно деструктивное воздействие на них (термоабляция и криовоздействие). Новые технологии позволили улучшить результаты хирургического лечения больных метастатическим колоректальным раком, смертность при котором снизилась до уровня 5 %. Хирургический метод лечения метастатического поражения печени очень бурно развивается в последние 10–15 лет. Доказано, что выполнение полных циторедуктивных вмешательств в объеме R0-резекций увеличивает ОВ больных метастатическим колоректальным раком. По данным различных метаанализов, на сегодняшний день частота успешных резекций метастазов в печени достигает 20–42 %, а частота 5-летней ОВ у пациентов с удаленными метастазами в печени – 26–58 % [37–41].

К сожалению, после возникновения метастазов в печени они быстро появляются и в других органах и нередко служат причиной смерти даже при отсутствии рецидива в печени. Существует ряд доказанных факторов риска ранней диссеминации колоректального рака: лимфоваскулярная инвазия, низкая дифференцировка опухоли, высокий исходный уровень раково-эмбрионального антигена, депозиты опухоли, формирование микроотсевов по линии роста опухоли. Последнее является морфологическим критерием эпителиально-мезенхимальной трансформации клеток и, по сути, определяет злокачественный потенциал клеток [42], в связи с чем было оценено UICC как дополнительный фактор прогноза колоректального рака.

Все эти факторы могут служить хорошим обоснованием необходимости проведения активной неоадьювантной терапии. Раннее начало системного лечения убедительно обосновано у больных с высоким риском развития метастатического заболевания. К очевидным преимуществам концепции неоадьювантной химиотерапии (НАХТ) можно отнести возможность раннего начала системного лечения с полноценными дозами препаратов, потенциальное воздействие на метастатические очаги не только на системном уровне, но и на локальном, а также исходное выделение прогностических групп в зависимости от ответа на терапию. С другой стороны, нельзя исключить резистентность опухоли к проводимому лечению, риски, связанные с отсрочкой операции, у исходно резектабельных пациентов, а для рака прямой кишки – отсутствие убедительных данных об эффективности локорегионарного контроля без лучевой терапии [43]. Предоперационное лечение может способствовать девитализации опухоли за счет гибели фракции активно делящихся клеток, а раннее начало химиотерапии способствует более эффективному воздействию на метастазы и микрометастатические очаги, которые не определяются современными методами визуализации. Главная идея, стоящая за использованием НАХТ, заключается в том, чтобы заранее начать лечение метастатической болезни, уменьшить число рецидивов после оперативного лечения, оценить биологию опухоли, осуществлять лучший подбор тактики лечения [44–46].

В настоящее время роль использования предоперационной химиотерапии у пациентов с резектабельными метастазами остается спорной, и показания четко не определены. Так, в работе В. Nordlinger и соавт. (исследование EORTC 40983) продемонстрировано, что при использовании неоадьювантной терапии имеет место достоверное увеличение 3-летней безрецидивной выживаемости (39 % против 29,9 %; $p = 0,035$), однако не отмечено преимуществ НАХТ по показателю 5-летней ОВ (57,3 % против 54,4 %; $p = 0,35$). Необходимо подчеркнуть, что в этом исследовании, уже рандомизированном, у больных с локализацией опухоли в прямой кишке намечена тенденция к увеличению ОВ. Есть и недостатки данной работы, такие как включение в анализ пациентов с метастатическим поражением, а ведь известно, что у пациентов с синхронным поражением печени биология опухоли более агрессивная [47, 48]. По данным различных авторов, полихимиотерапия вместе с таргетными препаратами значительно увеличивает показатели ОВ в плане комплексного лечения, а у 23 % пациентов, исходно неоперабельных по печени, которые стали резектабельными после проведения лекарственного лечения, удается выполнить радикальные вмешательства [49].

В 2015 г. в журнале *Surgeon* была опубликована статья G. Nigri и соавт., которые провели систематический

поиск литературы для выявления всех исследований, опубликованных с января 2003 г. по январь 2014 г. включительно, в отношении пациентов с исходно резектабельными метастазами колоректального рака в печени. Данные были проанализированы для получения информации о показаниях, типах операции, неoadъювантной и адъювантной терапии, периоперационных результатах и выживаемости. Были изучены результаты 14 ретроспективных исследований, опубликованных в период с 2003 по 2014 г., удовлетворявших критериям включения и включивших 1607 пациентов, перенесших предоперационную химиотерапию и резекцию печени (группа НАХТ), и 1785 пациентов, перенесших гепатэктомию с послеоперационной химиотерапией или без нее (хирургическая группа). Послеоперационная летальность варьировала от 0 до 5 % в группе НАХТ и от 0 до 4 % в группе без нее, а частота осложнений — от 7 до 63 % в обеих группах. Принятые протоколы предоперационной химиотерапии были весьма неоднородны, 5-летняя ОВ была выше в группе НАХТ, чем в группе без нее (38,9–74,0 % против от 20,7–56,0 %), без существенных различий в 7 исследованиях из 8. Этот метаанализ показывает отсутствие в литературе четких данных о роли НАХТ в лечении резектабельных метастазов колоректального рака [50].

В 2015 г. в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России были подведены итоги анализа результатов лечения 896 больных раком ободочной и прямой кишки с синхронными отдаленными метастазами за период с 1999 по 2014 г. включительно. Локализация первичной опухоли в ободочной кишке диагностирована у 455 пациентов, у 394 — в прямой кишке. Изучалась роль применения предоперационной химио- и химиолучевой терапии. В 1-ю группу включены больные раком ободочной/прямой кишки, которым выполняли только хирургические вмешательства (без химиотерапии — исторический контроль, $n = 374$), у 17 (5,4 %) из которых — в объеме R0-резекции. Во 2-ю группу включены пациенты ($n = 331$), которым после операций проводилась лекарственная терапия, у 26 (8,6 %) из них выполнены операции в объеме R0. В 3-ю группу (комплексное лечение) включены пациенты ($n = 99$), которым на 1-м этапе проводилась предоперационная химиотерапия либо химиолучевая терапия; у 37 (39 %) из них в последующем выполнена R0-резекция. Анализ результатов комплексного лечения проведен в рамках проспективного нерандомизированного одноцентрового исследования больных колоректальным раком с синхронными отдаленными метастазами. В работе продемонстрировано достоверное увеличение ОВ и медианы выживаемости до 41 мес (2- и 5-летняя ОВ составила 75,1 и 36,5 % против 40,9 и 18,6 %, и 32,1 и 13,0 % в группе только хирургии; $p < 0,05$). Выполнение операций R0 с предоперационной терапией

при раке прямой кишки позволило значительно увеличить показатель ОВ (2-летняя ОВ — 91 %, 3-летняя — 82 %, 4-летняя — 65 %; медиана выживаемости — 43,7 мес). У больных с локализацией первичной опухоли в ободочной кишке отмечена тенденция к улучшению отдаленных результатов лечения: значения ОВ выше, но различия не носили достоверного характера (однолетняя ОВ — 84,6 % против 60 % при хирургическом лечении), медиана выживаемости не достигнута. На наш взгляд, необходимо продолжать набор пациентов для получения достоверной информации. НАХТ рака ободочной кишки представляет особый интерес, поскольку при данной локализации заболевания метод может рассматриваться как дополняющий уже имеющийся стандарт. Риски связаны с отсрочкой хирургического лечения и возможностью развития осложнений, в частности кишечной непроходимости, в процессе химиотерапии [51–53].

Японскими учеными S. Nagayama и соавт. (2017) было проведено проспективное мультиинституциональное исследование II фазы (NCT00594529) для оценки целесообразности и эффективности предоперационной химиотерапии резектабельного колоректального рака с метастазами в печени, продемонстрирована целесообразность резекции печени в сочетании с предоперационной терапией mFOLFOX6 у пациентов с исходно резектабельными метастазами. Первичной конечной точкой была скорость макроскопической лечебной резекции, пациенты должны были получить 6 циклов терапии mFOLFOX6 перед операцией на печени. В исследование включено 30 пациентов, резекция была выполнена у 89,3 %, летальность и тяжелые осложнения ($\geq$ III степени) составили 0 и 11 % соответственно. Трехлетняя ОВ и выживаемость без прогрессирования составили 81,9 и 47,4 % соответственно [54].

В 2019 г. J. T. Wiseman и соавт. изучали роль НАХТ в лечении метастазов колоректального рака в печени, авторы стремились выяснить, способствует ли системная НАХТ клинически значимому увеличению частоты послеоперационных осложнений и смертности, используя популяционную когорту. За период с 2014 по 2016 г. были опрошены 2832 пациента с метастазами колоректального рака в печени, перенесшие резекцию печени. Пациенты были стратифицированы по получению НАХТ: 1416 (50 %) — с использованием сопоставления баллов склонности и 1416 (50 %) больных, которые НАХТ до гепатэктомии не получали. Авторы сделали выводы о том, что в этом популяционном когортном исследовании применение системной НАХТ не было связано с более высокой частотой 30-дневных послеоперационных осложнений (34 % против 33 %), постгепатэктомической печеночной недостаточности (5 % против 5 %), включая частоту билиарных свищей (6 % против 5 %) или летальность (0,8 % против 0,7 %) [55].

Последовательность хирургических вмешательств (этапность)

Выполнение хирургических вмешательств в объеме R0 оправдано, однако необходимо помнить, что при их выполнении (симультанно или поэтапно) важным является выбор объема хирургического вмешательства как на толстой кишке, так и на печени, при этом риск данного вида вмешательства не должен превышать риск возможных осложнений и летальности. Несомненно, что симультанные операции при синхронных метастазах в печени в последнее время стали выполняться чаще. Тем не менее до настоящего времени неоднозначна сравнительная оценка непосредственных и отдаленных результатов после симультанных и последовательных операций. Остро стоит вопрос симультанной обширной резекции печени. Нет единого мнения по поводу факторов прогноза, определяющих выживаемость пациентов. Все это послужило поводом к более углубленному изучению вопросов,

связанных с лечением этого контингента больных. В таблице представлены наиболее распространенные и адаптированные на сегодняшний день варианты прогностических шкал, определяющих общую и безрецидивную выживаемость, которые применимы при лечении метастатического рака толстой кишки [56].

Самым оптимальным вариантом является симультанная операция, так как она сопровождается благоприятным исходом, уменьшением периода госпитализации и стоимости самой операции. Сегодня мнения хирургов разделились: есть и сторонники одномоментных операций, которые считают, что одномоментное удаление распространенных опухолей увеличивает долю радикальных операций и позволяет провести непрерывное адъювантное лекарственное лечение, а также улучшает эмоционально-психологический статус пациента и сокращает срок пребывания пациента в стационаре. Многие авторы для уменьшения операционного риска рекомендуют разделить хирургическое

Прогностические шкалы, определяющие общую и безрецидивную выживаемость, применяющиеся при лечении метастатического рака толстой кишки

Prognostic scales used to predict overall and relapse-free survival in patients with metastatic colon cancer

Автор Author	Критерий (по 1 баллу за каждый) Criteria (1 point for each)	Группы риска Risk groups
Nordlinger (БВ) (RFS)	1. Возраст >60 лет Age >60 years 2. >pT3 3. pN+ 4. Безрецидивный период <24 мес Relapse-free period <24 months 5. Число метастазов >3 Number of metastases >3 6. Размер наиболее крупного метастаза >5 см The largest metastasis >5 cm	Низкий риск: 0–2 балла. Low risk: score 0–2. Промежуточный риск: 3–4 балла. Intermediate risk: score 3–4. Высокий риск: 5–6 баллов High risk: score 5–6
Fong (БВ) (RFS)	1. Безрецидивный период <12 мес Relapse-free period <12 months 2. Число метастазов >1 Number of metastases >1 3. Уровень раково-эмбрионального антигена до операции >200 нг/мл Level of carcinoembryonic antigen >200 ng/mL 4. Размер наиболее крупного метастаза >5 см The largest metastasis >5 cm 5. pN+	Низкий риск: 0–2 балла. Low risk: score 0–2. Высокий риск: 3–5 баллов High risk: score 3–5
Конорке (БВ) (RFS)	1. Число метастазов >4 Number of metastases >4 2. Уровень раково-эмбрионального антигена >200 нг/мл Level of carcinoembryonic antigen >200 ng/mL 3. Синхронные метастазы Synchronous metastases	Низкий риск: 0 баллов. Low risk: score 0. Промежуточный риск: 1 балл. Intermediate risk: score 1. Высокий риск: >2 баллов High risk: score >2
Nagashima (ОВ) (OS)	1. >pT3 2. pN+ 3. Число метастазов >2 Number of metastases >2 4. Размер наиболее крупного метастаза >5 см The largest metastasis >5 cm 5. Резектабельные внепеченочные метастазы Resectable extrahepatic metastases	Низкий риск: 0–1 балл. Low risk: score 0–1. Промежуточный риск: 2–3 балла. Intermediate risk: score 2–3. Высокий риск: >4 баллов High risk: score >4

Примечание. БВ — безрецидивная выживаемость; ОВ — общая выживаемость.

Note. RFS — relapse-free survival; OS — overall survival.

лечение по поводу колоректального рака с синхронными метастазами в печени на 2 этапа, считая, что это удел специализированных центров, и при выполнении одномоментных операций нет отбора больных с низким злокачественным потенциалом после операций, отсутствует реализация системной противоопухолевой терапии [57–59].

Остро стоит вопрос о возможности одновременно удаления первичной опухоли и обширной резекции печени. Существует мнение, что если предстоит операция на печени в объеме экономной резекции типа сегмент- или бисегментэктомии, возможно выполнение симультанной операции, а если же необходима обширная резекция печени, операцию следует разделить на 2 этапа [60]. S.K. Reddy и соавт. выявили невысокую послеоперационную летальность (1,4 %) при одномоментных операциях на первичной опухоли и печени, которая иногда достигала 8,3 % при необходимости одномоментной обширной резекции печени [61], а по данным K. Tanaka и соавт., одномоментная резекция печени возможна только в пределах 1 печеночной секции [62]. В большинстве исследований при сравнении отдаленных результатов после симультанных и последовательных операций у больных с синхронными метастазами колоректального рака в печени достоверных различий не выявлено. Так, по данным J.C. Weber и соавт., однолетняя выживаемость после симультанных и последовательных операций составила 94 и 92 %, 5-летняя – 21 и 22 % соответственно. Данное утверждение подтверждают и результаты, полученные O. Turrini и соавт.: однолетняя выживаемость после симультанных и последовательных операций составила 93 и 91 %, 3-летняя – 57 и 59 %, 5-летняя – 25 и 32 % соответственно [63–65].

В ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России Ю.И. Патютко и соавт. в 2011 г. проведено исследование по изучению сравнительной эффективности выполнения симультанных или последовательных операций. В ретроспективном нерандомизированном исследовании проанализированы данные 223 пациентов, 79 из них выполнены одномоментные операции, 154 – поэтапные. Пациентам одновременно с удалением первичной опухоли выполняли не только обширные и расширенные резекции печени, но и комбинированные операции на печени. Количество послеоперационных осложнений и летальность после таких операций были выше в сравнении с экономными резекциями печени, но без достоверной разницы. Эти показатели коррелируют с непосредственными результатами последовательных операций на печени. В исследовании также не выявлено различий в выживаемости пациентов в зависимости от характера операции ($p = 0,1$). Так, 3- и 5-летняя ОВ после симультанных и последовательных операций составила 48 % против 55 % и 35 % против 38 % соответственно [66].

Но есть и некоторые ограничения по возрасту, локализации и стадии первичной опухоли, объему оперативных вмешательств на печени, препятствующие проведению симультанной операции у пациентов старческого возраста и больных с местно-распространенной формой колоректального рака [67].

R. J. de Haas и соавт. в своем исследовании проанализировали данные 228 пациентов, госпитализированных для проведения резекции печени по поводу рака прямой кишки с синхронными метастазами в печени, из них 55 (24,1 %) пациентов подверглись симультанной резекции первичной опухоли и 173 (75,9 %) – резекции печени 2-м этапом. Было установлено, что использование симультанного подхода приводит к более частому возникновению местного рецидива через 3 года после операции (85 % против 63,6 %; $p = 0,002$) [68]. По данным R. Martin и соавт., которые оценили непосредственные результаты лечения 230 операбельных больных с синхронным метастатическим колоректальным раком с метастазами в печени, в группе симультанно прооперированных пациентов осложнения возникли у 56 % пациентов против 55 % больных при выполнении двухэтапных операций [69], при этом авторы не рекомендовали выполнение симультанных операций при локализации первичной опухоли в нисходящей ободочной и прямой кишке, а также при распространенном метастатическом поражении печени. J. Bolton и G.M. Fuhrman выявили 12 % послеоперационную летальность при симультанных операциях и 4 % – при последовательных [70]. Таким образом, они рекомендуют резекцию печени проводить через 1,5–3,0 мес после операции на кишке, что, по их мнению, уменьшает количество послеоперационных осложнений и летальность. С другой стороны, появились работы, в которых показано, что выполнение симультанных операций не ухудшает непосредственные результаты лечения [71, 72].

В последние 5–6 лет все чаще встречаются работы, посвященные выбору лечебного подхода при метастатическом колоректальном раке в пользу применения стратегии «сначала печень». В мировой литературе все шире обсуждается правильная последовательность алгоритма лечения пациентов с местно-распространенным колоректальным раком с метастазами в печень, особенно при локализации опухоли в прямой кишке. Руководствуясь теорией о том, что самой частой причиной смерти у пациентов с метастазами рака прямой кишки в печени является именно очаг в печени, а не первичная опухоль, G. Mentha и соавт. обосновывают тактику «сначала печень» с проведением НАХТ, сопровождающейся последующей резекцией печени, а уже 2-м этапом – удалением первичного очага [73].

В 2014 г. V.W. T. Lam и соавт. опубликовали обзор, целью которого был анализ фактических данных об использовании подобной стратегии у пациентов с колоректальным раком и синхронными метастазами

в печени. В обзор включены 3 наблюдательных и 1 ретроспективное когортное исследование, всего отобран 121 пациент, к лечению которых применен данный подход. Предоперационная химиотерапия применялась у 99 % больных, 112 (93 %) пациентов перенесли резекцию печени, в общей сложности 60 % пациентов перенесли расширенные резекции печени, а частота резекции R0 составила 93 %. Послеоперационные осложнения и летальность после резекции печени составили 20 и 1 % соответственно, резекцию первичной опухоли удалось сделать у 89 (74 %) пациентов из 121, послеоперационные осложнения и летальность составили 50 и 6 % соответственно. Медиана ОВ составила 40 (19–50) мес при частоте рецидивов 52 % [74].

Поскольку метастазы в печень, а не сам колоректальный рак являются основным фактором выживаемости пациента, был предложен «первый подход к печени» с предварительной химиотерапией, за которой следует резекция печени и, наконец, резекция толстой кишки. P. Ihnát и соавт. в 2015 г. в журнале *World Journal of Gastroenterology* опубликовали систематический обзор, целью которого был анализ фактических данных об этом подходе у пациентов с колоректальным раком и синхронными метастазами в печени. Авторами в 2014 г. был проведен поиск по электронным базам данных PubMed, Medline и Google Scholar за 6 лет, далее для дальнейшего улучшения обзора был проведен дополнительный поиск цитируемых ссылок из первичных статей с привлечением независимых рецензентов. В результате изучены неблагоприятные отдаленные результаты у пациентов с симультанными операциями, которые привели к возникновению вопросов о сроках и последовательности возможных терапевтических вмешательств. Таким образом, были предложены альтернативные парадигмы, называемые обратными стратегиями. В настоящее время, по их мнению, существует 4 стратегии лечения: 1) первый, или традиционный, подход — резекция первичной опухоли с последующей химиотерапией; последующая резекция печени выполняется через 3–6 мес после резекции толстой кишки (при условии, что метастазы все еще резектабельны); 2) симультанная операция, но для тщательно отобранной группы пациентов с риском послеоперационных осложнений; 3) подход «сначала печень» (или «сначала химиотерапия»), который включает предоперационную химиотерапию (3–6 циклов) с последующей резекцией печени, адъювантной химиотерапией и резекцией первичной опухоли (он лучше всего подходит для пациентов с бессимптомными первичными опухолями и изначально нерезектабельными или незначительно резектабельными метастазами); 4) резекция печени на 1-м этапе, или «истинный» подход к печени, который включает резекцию печени с последующей адъювантной химиотерапией, резекцию первичного очага и адъювантную химиотерапию (стратегия может быть предложена пациентам с бессимптомными пер-

вичными опухолями и первоначально резектабельными метастазами). Авторы подчеркивают необходимость разработки индивидуальных планов лечения на заседаниях междисциплинарных групп путем тщательной оценки всех стратегий [75].

C.R. Shubert и соавт. в 2015 г. опубликовали метаанализ за 2005–2013 гг., включивший 43 408 пациентов; исследователями была продемонстрирована высокая частота летальности (до 5 %) и послеоперационных осложнений (25,5–55,0 %) при локализации первичной опухоли в прямой кишке [76]. В 2018 г. в журнале *World Journal of Surgery* F. Esposito и соавт. опубликовали результаты французского ретроспективного многоцентрового исследования, где проанализированы данные 653 пациентов из 24 французских клиник в период с 2006 по 2013 г., из которых 587 (89,9 %) вошли в группу классического подхода и 66 (10,1 %) — в группу стратегии «сначала печень». В обеих группах чаще встречался рак прямой кишки (43,9 % против 24,9 %; $p = 0,006$) у больных с обратной стратегией, больший размер опухоли печени ($52,5 \pm 38,6$ мм против $39,6 \pm 30$ мм; $p = 0,01$) и более высокая частота поражения лимфатических узлов (62,1 % против 44,8 %; $p = 0,009$). Пятилетняя ОВ не отличалась в 2 группах (75 % против 72 %; $p = 0,77$), в то время как безрецидивная выживаемость была хуже в группе «сначала печень» (24 % против 33 %; $p = 0,01$). Время до рецидива любой локализации (1,8 года против 2,4 года; $p = 0,024$) и внутривнутрипеченочного рецидива (1,7 года против 2,2 года; $p = 0,014$) было значительно выше в группе классического подхода. Авторы указывают на необходимость продолжения поисков путей улучшения результатов у данной категории пациентов, особенно с локализацией опухоли в прямой кишке [77].

С другой стороны, имеются данные шведского исследования, опубликованного в 2018 г. V.T. Valdimarsson и соавт., которые сравнили исходы лечения у пациентов, следующих стратегии «сначала печень» и классической стратегии (сначала резекция кишечника), с использованием проспективно зарегистрированных данных 2 национальных регистров. За период 2008–2015 гг. в исследование всего было включено 623 пациента, из которых 246 лечились по стратегии «сначала печень» и 377 — по классической стратегии. Медиана наблюдения составила 40 мес. Пациенты, выбранные для классической стратегии, чаще имели местное распространение первичной опухоли: T4 (23 % против 14 %; $p = 0,012$) и N+ (70 % против 61 %; $p = 0,015$). Различий в 5-летней ОВ между группами не наблюдалось (54 % против 49 %; $p = 0,344$). Большинство (59 %) пациентов с локализацией опухоли в прямой кишке лечились по стратегии «сначала печень». Авторы сделали выводы о том, что стратегия «сначала печень» в настоящее время является доминирующей стратегией у пациентов с раком прямой кишки в Швеции, однако никакой разницы в ОВ между стратегиями отмечено не было [78].

В 2020 г. опубликован метаанализ проспективных данных Американского колледжа хирургов (ACS) NSQIP, ученые которого с 2014 по 2017 г. проанализировали в когортном исследовании данные 23 643 пациентов, из них у 7462 были выполнены поэтапные резекции и у 592 – одновременные резекции. Основной целью исследования было определить, связана ли симультанная резекция с повышенным риском осложнений. Было показано, что послеоперационная кишечная непроходимость встречалась чаще после одновременной резекции по сравнению с поэтапной (36,4 % против 19,1 %), и несостоятельность анастомоза была выше (7,9 % против 3,8 %) ($p < 0,05$), как и частота желчеистечения и печеночной недостаточности (8,3 % против 6,2 %; $p = 0,195$; и 8,7 % против 3,8 %; $p < 0,001$; соответственно). Авторы сделали выводы о том, что, хотя симультанная операция обеспечивает окончательную резекцию для пациентов с синхронными метастазами в печени, она связана со значительно увеличенной частотой 30-дневных послеоперационных осложнений [79].

Также в 2020 г. наши соотечественники В. Курбатов и соавт. провели анализ данных 21 788 пациентов с колоректальным раком с синхронными метастазами в печени Национальной онкологической базы данных США за период с 2010 по 2015 г. Исследователи показали, что стратегия «сначала печень» была редким подходом – всего лишь у 2 % пациентов, но ассоциировалась с более высокими показателями завершения резекции оставшейся опухоли (41 % против 22 %; $p < 0,001$). Пациенты, отобранные для данного подхода, были моложе, менее коморбидны и чаще получали НАХТ ($p < 0,05$). Подход «сначала печень» ассоциировался с увеличением медианы выживаемости по сравнению с классическим подходом (34 мес, 95 % доверительный интервал (ДИ) 30,5–39,6 мес против 24 мес, 95 % ДИ 23,7–24,6; $\log\text{-rank } p < 0,001$) и снижением риска смерти (отношение рисков (ОР) 0,783; 95 % ДИ 0,67–0,89; $p = 0,001$) [80].

В другом метаанализе, опубликованном в 2020 г. в журнале International Journal of Colorectal Disease, авторы поставили цель сравнить результаты хирургического лечения после стратегии «сначала печень» и классического подхода при лечении синхронных метастазов колоректального рака в печени. В исследование включено 3656 пациентов, в результате показаны сопоставимые данные общей и безрецидивной выживаемости через 1, 3 и 5 лет после операции между 2 стратегиями. Кроме того, средняя продолжительность операции, продолжительность пребывания пациента в стационаре, частота тяжелых осложнений и 30- и 90-дневная смертность были одинаковыми в обеих группах. Средняя интраоперационная кровопотеря была значительно выше в группе стратегии «сначала печень», что связано с более расширенными объемами резекции печени [81].

Метастатический рак прямой кишки – болезнь, требующая своих лечебных подходов

Еще в 1936 г. Daland и соавт. сообщили, что больные, страдающие метастатическим раком прямой кишки, без лечения или с колостомой жили в среднем 14 мес, а после паллиативной резекции – 27 мес. В 1945 г. Lahey сообщил, что пациенты после паллиативной резекции прямой кишки живут в 2 раза дольше, чем больные после сформированного в таких условиях противоестественного ануса или пробной лапаротомии. После удаления первичного опухолевого очага пациенты живут более 2 лет, несмотря на развитие новых метастазов в печени. А в 1945 г. Vabcock и соавт. писали, что при неоперабельном раке постоянная колостома в значительной степени должна быть заменена паллиативной резекцией опухоли. Последние месяцы жизни больного не будут протекать так тяжело, как при оставшейся распадающейся опухоли прямой кишки. По мнению этих авторов, после паллиативной резекции опухоли улучшается общее состояние больного, значительно снижается интоксикация, резко уменьшаются боли и нарушения функции кишечника (кишечная непроходимость, кровастые и гнойные выделения).

Одним из первых отечественных колопроктологов был А.Н. Рыжих, который в 1967 г. в своей статье «О паллиативной резекции при раке прямой кишки с метастазами» сообщил о том, что в течение последних 3 лет они с коллегой проводят пациентам паллиативную резекцию прямой кишки даже при наличии метастазов. За этот срок было выполнено 20 подобных операций. При этом первичная опухоль удалялась в пределах здоровых тканей, а метастазы оставляли на месте. Пациенты живут 1,5–2 года, в отдельных наблюдениях – до 3 лет, и погибают при развитии явлений печеночной недостаточности. Авторы подчеркивают, что паллиативная резекция прямой кишки при раке не только продлевает жизнь больного, но и облегчает ее [82]. Основоположник отечественной онкоколопроктологии В.И. Кныш в 1972 г. после изучения с соавторами материалов вскрытий 104 больных, умерших от запущенных форм рака прямой кишки и не подвергавшихся радикальному лечению, сообщил, что у 53 (51 %) пациентов непосредственной причиной смерти явились осложнения опухолевого процесса: гнойно-воспалительные, кишечная непроходимость, флегмона таза и перитонит. У 51 (49 %) пациента выявлена генерализация опухолевого процесса [83]. Г.А. Покровский и соавт. (1977) сообщили о выполнении 131 паллиативной резекции прямой кишки, авторы разработали показания и противопоказания к подобным операциям. Удаление первичной опухоли осуществлялось при обнаружении солитарного метастатического узла или при наличии единичных образований в одной или обеих долях при местно-резектабельной опухоли прямой кишки. Противопоказанием

для паллиативной резекции являлись только значительное метастатическое поражение печени, местное распространение первичной опухоли, а также общее тяжелое состояние больного. Летальность составила 9,9 %, авторы сделали вывод о том, что вид оперативного вмешательства практически не влияет на непосредственные результаты и сроки жизни после паллиативной резекции у больных раком прямой кишки с метастазами в печени [84].

Очень интересна работа корифея отечественной колопроктологии Г.И. Воробьева и соавт. (2002), которые изучили данные 517 пациентов со злокачественными новообразованиями прямой кишки и метастазами в печени. В зависимости от вида хирургического лечения было выделено 3 группы: в 1-ю группу включены больные (39,9 %), у которых операция была ограничена лапаротомией и формированием проксимальной колостомы без удаления опухоли; во 2-ю (44,8 %) — пациенты, перенесшие паллиативную резекцию кишки без операции на печени, и в 3-ю (15,3 %) — пациенты с одномоментным удалением первичной опухоли и метастазов в печени. Анализ отдаленных результатов хирургического лечения больных раком прямой кишки с метастазами в печени показал, что при оставлении первичной опухоли и метастазов в печени ни один пациент не пережил года, средняя продолжительность жизни составила 7 мес (1-я группа). При выполнении паллиативной резекции (2-я группа) 2-летняя выживаемость была 23,7 %. Средняя продолжительность жизни составила 19,4 мес. Наиболее высокая выживаемость больных после хирургического лечения отмечена в группе пациентов, перенесших комбинированные вмешательства. Следует отметить, что 2-летняя выживаемость больных после комбинированных вмешательств была в 2 раза выше, чем в группе пациентов, перенесших паллиативные операции: 51,4 и 23,7 % соответственно ($p = 0,0002$). Авторы отмечают, что с увеличением числа метастатических узлов в печени снижается продолжительность жизни. При наличии солитарного очага 5-летний период пережили 7 человек. При наличии 3 и более метастазов ни один больной не пережил года. Размер метастазов оказывает существенное влияние на выживаемость. При размерах метастазов до 1,0 см 5 лет прожили 6 пациентов, при размерах метастазов до 2 см — 3 пациента. Все больные, у которых наибольший размер метастазов достигал 5 см и более, умерли в течение 1 года [85].

Однако в последнее время произошло изменение в понимании лечения диссеминированного колоректального рака в сторону «лечения как непрерывного процесса» — подхода, включающего индивидуальное планирование, при котором пациентам обеспечивается максимальная отдача от всех активных препаратов и методов лечения при минимизации нецелевого лечения и токсичности, при этом руководствуются высшей целью — как продлить жизнь, так и улучшить ее

качество. План лечения больных колоректальным раком с метастазами в печени должен быть обсужден мультидисциплинарной группой, особенно если имеют место потенциально резектабельные метастазы. При раке прямой кишки без отдаленных метастазов в основном проводится неoadъювантная химиолучевая терапия. Пионерами широкого клинического применения комбинации 5-фторурацила и облучения стали Byfield и соавт. (1982), показавшие усиление синергизма в зависимости от времени действия 5-фторурацила и его концентрации, что обосновало целесообразность проведения длительных инфузий. Первый шаг по использованию химиотерапии для лечения рака прямой кишки сделали С. Heidelberger и соавт. (1957), синтезировавшие 5-фторурацил [86]. На клиническую ценность этого препарата в лечении рака прямой кишки впервые указали F. Ansfield и соавт. (1962), наблюдавшие улучшение состояния у 15 % больных, которым проводилось лечение 5-фторурацилом. Даже сегодня препарат продолжает активно использоваться у данной категории пациентов. В отношении метастазов колоректального рака в печени 5-фторурацил был эффективен у 15–17 % пациентов при пероральном применении и у 32–40 % больных при внутривенном использовании [87].

До 1/4 пациентов с раком прямой кишки уже имеют синхронные метастазы в печени после установления диагноза. НАХТ с резекцией прямой кишки перед удалением метастазов печени позволяет уменьшить стадию поражения печени и обеспечить удаление первичной опухоли перед прогрессией дальнейших микрометастазов. Кроме того, пациенты, которые не реагируют на химиотерапию, обычно идентифицируются и могут избежать основного хирургического вмешательства [88].

В отечественной литературе известна методика лечения рака прямой кишки с синхронными отдаленными метастазами, при которой лучевую терапию использовали на первичную опухоль с последующей полихимиотерапией [89, 90].

Выполнение циторедуктивных операций с минимальной частотой местных рецидивов возможно при использовании предоперационной лучевой терапии с целью, зависящей от стадии первичной опухоли, — повышения абластичности операций у больных с резектабельными опухолями [91].

Существуют и противоречивые данные; так, G.M. Nash и соавт. в 2002 г. сообщили, что лучевую терапию при раке прямой кишки IV стадии в предоперационном периоде лучше не проводить из-за развития различных осложнений. Авторы считают, что адъювантная химиотерапия более эффективна — при ней медиана выживаемости составила 25 мес [92]. В 2013 г. Р. Соорay и соавт. показали высокую эффективность интенсивной химиотерапии и радикальной лучевой терапии на малый таз при метастатическом раке прямой кишки в синхронизированном варианте [93].

Т. Н. van Dijk и соавт. в 2013 г. впервые опубликовали результаты радикальных хирургических вмешательств у больных раком прямой кишки с синхронными отдаленными метастазами, которые выполнены после комбинации курса лучевой терапии и схемы CapOx. Из 50 пациентов 42 (84 %) имели метастазы в печени, 5 (10 %) — метастазы в легком и 3 (6 %) — метастазы в печени и легких. Радикальное хирургическое лечение было возможно у 36 (72 %) пациентов, 2-летняя ОВ составила 80 % (95 % ДИ 66,3–90,0 %), токсичность была приемлема, а связанные с лечением смертельные случаи не зарегистрированы. Авторы показали возможность выполнения R0-резекций, а данный подход оказался наиболее эффективным при лечении рака прямой кишки с отдаленными метастазами [94].

F. Sclafani и соавт. в 2013 г. изучали непосредственные результаты неoadъювантной химиолучевой терапии рака прямой кишки и свидетельствуют о том, что уровень послеоперационных осложнений был незначительным и сопоставим с таковым в группе пациентов, получавших предоперационную лучевую терапию. При сравнении непосредственной эффективности неoadъювантной терапии отмечается статистически значимое увеличение регрессии опухоли в основной группе, что позволяет надеяться на относительно лучший прогноз и повышение выживаемости больных [95]. J. Suarez и соавт. в 2010 г. сообщили об использовании длительного облучения первичной опухоли до суммарной очаговой дозы 50 Гр в течение 4 нед с одновременным применением 2-недельной предоперационной химиотерапии XELOX при раке прямой кишки с синхронными отдаленными метастазами. M. Michael и соавт. (2012) сообщили, что химиолучевая терапия эффективна при раке прямой кишки с резектабельными отдаленными метастазами. В исследование были включены больные раком прямой кишки и метастазами в печени (81 %) и в легких (35 %), которые получали лучевую терапию на тазовую область в дозе 50,4 Гр с одновременным введением препаратов оксалиплатин/5-фторурацил. Авторы показали, что используемых режимов химиотерапии (FOLFOX) во время лучевого лечения обычно достаточно для радиосенсибилизации и снижения гематогенной диссеминации [96].

С другой стороны, C.B. Gulack и соавт. в 2016 г. в журнале *Diseases of The Colon And Rectum* опубликовали метаанализ, в который включено 1446 пациентов с нерезектабельными метастазами, из которых у 231 выполнено паллиативное удаление первичной опухоли наряду с проведением лучевой терапии. Авторы показали, что удаление первичной опухоли является благоприятным фактором прогноза вне зависимости от проведения химиолучевой терапии, медиана ОВ составила 9,2 мес против 7,3 мес ($p < 0,01$) [97]. P.M.H. Nierop и соавт. в 2019 г. в журнале *European Journal of Surgical Oncology* опубликовали результаты

ретроспективного анализа 129 пациентов с местнораспространенным раком прямой кишки дистальной локализации и метастазами в печени, которым проводилась на фоне системной химиотерапии лучевая терапия на малый таз. Авторы показали, что 70 % пациентов удалось завершить все этапы химиолучевого лечения, у 10 % пациентов получен полный клинкорентгенологический ответ в первичной опухоли (ypT0–1N0). Из 30 % пациентов, которым не удалось выполнить протокол лечения (36 из 39), в ходе лечения не выполнена резекция первичной опухоли, при этом авторы намекают на то, что этим пациентам в принципе было бы бесполезно выполнять расширенные операции на первичной опухоли, потому что у них все равно отмечается прогрессирование заболевания, таким образом, лучше сначала удалить метастазы в печени [98].

Наши коллеги из клиники Мэйо (США, 2017) продемонстрировали хорошие результаты комплексного лечения с использованием в предоперационном периоде химиолучевой терапии у больных раком прямой кишки с резектабельными метастазами в печени. В проспективное рандомизированное исследование включено 93 пациента, 47 из них проводили химиолучевое лечение, 46 пациентов не получали предоперационное лечение. Авторы показывают увеличение 5-летней ОВ, которая составила 58,3 % против 43,3 %, а частота рецидивов в первые 2 года — 0 % против 26 % в группе без химиолучевого лечения [99].

В то же время исследователи из Кореи в 2016 г. провели метаанализ, в ходе которого не было выявлено различий в ОВ больных с использованием химиолучевой терапии, частота рецидивов также не отличалась (39 пациентов получали химиолучевую терапию; ОР 0,48; 95 % ДИ 0,29–0,79) [100].

R.A.F. Agas и соавт. в 2018 г. опубликовали систематический обзор, куда включено 8 исследований, авторы показали достоверное увеличение выживаемости без местного рецидива после проведения химиолучевого лечения (ОР 1,15; 95 % ДИ 1,01–1,31; $p = 0,03$), кроме того, выявлено увеличение 5-летней ОВ после химиолучевой терапии (ОР 1,47; 95 % ДИ 1,14–1,89; $p = 0,003$), однако подобная картина не наблюдалась у пациентов, которым выполнили только удаление метастазов (ОР 1,31; 95 % ДИ 0,94–1,82; $p = 0,11$). Авторы подчеркивают необходимость полного удаления всех проявлений болезни или выполнения R0-резекций [101].

Наиболее показательную эффективность проведения предоперационной химиолучевой терапии показали C. Bisschop и соавт. в 2017 г., опубликовавшие в журнале *Annals of Surgical Oncology* отдаленные результаты комплексного лечения 50 пациентов при медиане наблюдения 8,1 года. Пациенты получали лучевую терапию на первичную опухоль в разовой очаговой дозе 5 Гр до суммарной очаговой дозы 25 Гр

с последующим проведением 4 курсов химиотерапии по схеме СарОх + бевацизумаб, далее пациентам выполнялись R0-резекции. При анализе отдаленных результатов медиана ОВ составила 3,8 года, частота рецидивов болезни (в том числе и местных) — 5,6 %, при этом 28 % пациентов продолжают наблюдаться без признаков заболевания [102].

К. J. Labori и соавт. в 2017 г. опубликовали работу, в которой продемонстрировали результаты метаанализа ретроспективных данных за период с 2009 по 2013 г. Целью исследования явилось изучение безопасности, резектабельности и выживаемости после модифицированного подхода «сначала печень» при местнораспространенной опухоли прямой кишки после химиолучевого лечения. Проанализированы данные 45 пациентов, средний интервал времени от последней фракции лучевой терапии до резекции печени и операции на прямой кишке составил 21 (7–116) и 60 (31–156) дней соответственно. Резекция прямой кишки была выполнена 42 пациентам, но не была выполнена 1 пациенту с полным ответом и 2 пациентам в связи с прогрессированием заболевания. После операции на прямой кишке 3 пациента не приступили к плановой 2-й стадии резекции печени ($n = 2$) или легкого ($n = 1$) также из-за прогрессирования. Осложнения $\geq$ III степени тяжести по шкале Clavien–Dindo развились у 6,7 % после резекции печени и у 19 % после ректальной резекции. Медиана ОВ и безрецидивной выживаемости у пациентов, завершивших все этапы лечения ($n = 40$), составила 49,7 и 13,0 мес соответственно. Авторы сделали выводы о том, что модифицированный подход «сначала печень» безопасен и эффективен у пациентов с местно-распространенным раком прямой кишки и позволяет осуществлять первичный контроль как первичной опухоли, так и метастазов в печени [103].

Обсуждение

За 20-летний период и до сегодняшнего дня парадигма лечения метастатического колоректального рака претерпела значительные изменения: от отказа пациенту и выполнения симптоматических, дренирующих манипуляций до разработки различных опций и подходов специфического лечения, появления новых прогностических шкал, благодаря которым можно подбирать персонализированное лечение в группе больных с ожидаемыми 5-летними сроками наблюдения, о чем раньше не приходилось даже думать. Несомненно, это связано с бурным прогрессом в лекарственной терапии, возможностями более детального и глубокого изучения огромной панели молекулярно-биологического и генетического статуса самой опухоли и метастазов, а с другой стороны — с современным технологическим прорывом в хирургическом лечении, который сегодня позволяет минимизировать осложнения, при этом увеличивая возможность агрессивного под-

хода. Регулярное обследование пациентов по поводу колоректального рака способствует выявлению метастазов в печени, в том числе и внепеченочных. Ультразвуковое исследование, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, определение маркеров помогают выявить и более полно оценить картину метастатического поражения печени и определить показания к хирургическому лечению [104, 105].

Комплексное лечение больных раком прямой кишки с синхронными метастазами в печени является оптимальным, и его обязательное условие — соблюдение мультимодального подхода, включающего радиотерапию, системную терапию и хирургическое вмешательство. Рекомендации для клинической практики в основном опираются на экспертные заключения, в целом основанные на данных исследований, в которых пациенты с локализацией первичной опухоли в прямой кишке представляют небольшую долю по сравнению с больными раком толстой кишки. Поскольку нет никаких научно-обоснованных рекомендаций, наилучшая стратегия должна определяться в каждом конкретном случае путем обсуждения в рамках междисциплинарного консилиума с учетом как факторов, связанных с опухолью (потенциальная резектабельность первичной опухоли и метастазов, риск прогрессирования, молекулярный профиль, ответ на терапию), так и факторов, связанных с пациентом (работоспособность, сопутствующие заболевания, наличие симптомов, связанных с первичной опухолью). Поскольку пациенты с метастазами в печени являются потенциальными кандидатами на одновременную или поэтапную резекцию первичной опухоли и метастазов, они должны быть оптимально обследованы, обязательно с помощью компьютерной томографии грудной клетки, магнитно-резонансной томографии органов малого таза и печени, а в отдельных случаях необходимо выполнять ФДГ-ПЭТ-сканирование. При поэтапной резекции появляется все больше доказательств в поддержку стратегии «сначала печень», поскольку она позволяет большему числу пациентов выполнять полные протоколы лечения. Во всяком случае, оптимальная последовательность этих методов лечения остается неясной и продолжает обсуждаться, заслуживая дальнейших оценок в специальных клинических испытаниях. Хотелось подчеркнуть, что внедрение стратегии «сначала печень» у пациентов с локализацией первичной опухоли в прямой кишке и синхронным метастатическим поражением печени может значительно улучшить краткосрочные результаты без увеличения риска послеоперационных осложнений и летальности. Наш небольшой опыт и данные мировой литературы показывают, что стратегия «сначала печень» имеет свои преимущества по сравнению с «классическим» подходом и является хорошей альтернативой для определенной группы пациентов. Тщательный подбор кандидатов для выбора данной

стратегии остается важнейшим аспектом при выборе данной тактики лечения.

Подводя итог вышесказанному, следует отметить, что большинство исследований и метаанализы, представленные в нашей обзорной статье, были ретроспективными, и среди них наблюдалась высокая гетерогенность протоколов лечения. Использование предоперационной терапии позволит снизить гематогенную диссеминацию, а в некоторых случаях — перевести метастазы в печени в резектабельное состояние. Очень важно правильно оценить соотношение рисков при выборе продолжительности предоперационной химиотерапии, от которой рационально ожидать повышения системного контроля заболевания. Более длительное лечение может принести не только лучший эффект, но и больший риск осложнений, а также прогрессирования у подгруппы нечувствительных к терапии пациентов. По данным клинических исследований, у пациентов с диссеминированными формами заболевания наибольшая регрессия опухоли отмечается в первые 2–3 мес лечения, после чего наступает стадия стабилизации. Стратегию неoadъювантной терапии рационально строить, основываясь на этих данных. Кроме того, внедрение данного подхода, на наш взгляд, позволит оптимизировать лечение, уменьшить послеоперационные осложнения, снизить летальность, минимизируя сроки нахождения пациента в стационаре и финансовую составляющую всей терапии. Необходимо подчеркнуть, что лечение больных раком прямой кишки с метастазами в печени выделено в отдельную нозологическую единицу, требующую своих лечебных подходов в зависи-

мости от распространения самой первичной опухоли и метастазов [106].

Значимые исследования и результаты метаанализов, представленные в данной обзорной статье, направлены на демонстрацию доказательной ценности использования предоперационной химиотерапии, но они все ретроспективные и, к сожалению, не выявили какого-либо общего преимущества в выживаемости у пациентов, получавших неoadъювантную терапию. Одним из них является вышеуказанное исследование EORTC 40983, в котором В. Nordlinger и соавт. в 2008 г. показали, что у пациентов с резектабельными метастазами (до 4) периоперационная химиотерапия с FOLFOX4 увеличила частоту выживаемости без прогрессирования через 3 года с 28,1 до 35,4 % (ОР 0,79; $p = 0,058$) по сравнению с только хирургическим вмешательством. А в 2013 г. они же после долгосрочного наблюдения продемонстрировали отсутствие какой-либо разницы в ОВ между 2 группами. Однако периоперационная химиотерапия все же стала стандартом лечения в этих условиях.

Накопленных клинических данных недостаточно для того, чтобы подтвердить или опровергнуть эту гипотезу. Тем не менее в уже проведенных исследованиях лекарственное лечение на дооперационном этапе повышало преимущественно локорегионарный и системный контроль заболевания. Однако в большинстве работ продемонстрирована в основном безопасность подхода, что подчеркивает необходимость проведения дополнительных высококачественных исследований (рандомизированных), чтобы пролить свет на эту тему.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Jovine E., Biolchini F., Talarico F. et al. Major hepatectomy in patients with synchronous colorectal liver metastases: whether or not a contraindication to simultaneous colorectal and liver resection? *Colorectal Dis* 2007;9(3):245–52.
2. Wittekind C., Compton C., Quirke P. et al. A uniform residual tumor (R) classification: integration of the R classification and the circumferential margin status. *Cancer* 2009;115(15):3483–8. DOI: 10.1002/cncr.24320.
3. Goyer P., Karoui M., Vigano L. et al. Single center multidisciplinary management of patients with colorectal cancer and resectable synchronous liver metastases improves outcomes. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013;37(1):45–55.
4. Jones R.P., Jackson R., Dunne D.F. et al. Systematic review and metaanalysis of follow-up after hepatectomy for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2012;99(4):477–86.
5. Bittoni A., Scartozzi M., Giampieri R. et al. The Tower of Babel of liver metastases from colorectal cancer: are we ready for one language? *Crit Rev Oncol Hematol* 2013;85(3):332–41.
6. Masi G., Fornaro L., Caparello C. et al. Liver metastases from colorectal cancer: how to best complement medical treatment with surgical approaches. *Future Oncol* 2011;7(11):1299–323.
7. Quireze Junior C., Machado Santana Brasil A., Morais L.K. et al. Metachronous colorectal liver metastases has better prognosis — is it true? *Arq Gastroenterol* 2018;55(3):258–63. DOI: 10.1590/S0004-2803.201800000-64.
8. Fahmy R.G., Dass C.R., Sun L.Q. et al. Transcription factor Egr-1 supports FGF-dependent angiogenesis during neovascularization and tumor growth. *Nat Med* 2003;9(8):1026–2.
9. Miki C., Tanaka K., Inoue Y. et al. Perioperative host-tumor inflammatory interactions: a potential trigger for disease recurrence following a curative resection for colorectal cancer. *Surg Today* 2008;38(7):579–5.
10. Zeamari S., Roos E., Stewart F.A. Tumour seeding in peritoneal wound sites in relation to growth-factor expression in early granulation tissue. *Eur J Cancer* 2004;40(9):1431–40.
11. Weitz J., Koch M., Kienle P. et al. Detection of hematogenic tumor cell dissemination in patients undergoing resection of liver metastases of colorectal cancer. *Ann Surg* 2000;232(1):66–72.
12. Pantel K., Cote R.J., Fodstad O. Detection and clinical importance of micrometastatic disease. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(13):1113–24.
13. Кныш В.И. Рак прямой и ободочной кишки. М.: Медицина, 1997. 304 с. [Knysh V.I. Colorectal cancer. Moscow: Meditsina, 1997. 304 p. (In Russ.).]

14. Бондарь Г.В., Звездин В.П., Ладур А.И. Радикальные и паллиативные комбинированные операции в хирургическом лечении рака прямой кишки. *Хирургия* 1990;(4):58–61. [Bondar G.V., Zvezdin V.P., Ladur A.I. Radical and palliative combination operations in surgical treatment of rectal cancer. *Khirurgiya = Surgery* 1990;(4):58–61. (In Russ.)].
15. Adam R. Colorectal cancer with synchronous liver metastases. *Br J Surg* 2007;94:129–31.
16. Benoist S. Treatment strategy for patients with colorectal cancer and synchronous irresectable liver metastases. *Br J Surg* 2005;92:1155–60.
17. Muratore A., Zorzi D., Bouzari H. et al. Asymptomatic colorectal cancer with unresectable liver metastases: immediate colorectal resection or up – front systemic chemotherapy? *Ann Surg Oncol* 2007;14(2):766–70.
18. Scoggins C.R. Nonoperative management of primary colorectal cancer in patients with stage IV disease. *Ann Surg Oncol* 1999;6:651–7.
19. Camunez F., Echenagusia A., Simo G. et al. Malignant colorectal obstruction treated by means of self-expanding metallic stents: Effectiveness before surgery and in palliation. *Radiology* 2000;216:492–7.
20. Dohmoto M. Palliative endoscopic therapy of rectal carcinoma. *Eur J Cancer* 1996;32A:25–9.
21. Mathus-Vliegen E.M. Laser ablation and palliation in colorectal malignancy. Results of a multicenter inquiry. *Gastrointest Endosc* 1986;32:393–6.
22. Karoui M. Primary colectomy in patients with stage IV colon cancer and unresectable distant metastases improves overall survival: results of a multicentric study. *Dis Colon Rectum* 2011;54(8):930–8.
23. Ruo L. Elective bowel resection for incurable stage IV colorectal cancer: prognostic variables for asymptomatic patients. *J Am Coll Surg* 2003;196(5):722–8.
24. Seo G.J. Intestinal complications after palliative treatment for asymptomatic patients with unresectable stage iv colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2010;102(1):94–9.
25. Бохман Я.В., Лившиц М.А., Винокуров В.Л. Новые подходы к лечению гинекологического рака. СПб.: Гиппократ, 1993. 223 с. [Bokhman Ya.V., Livshits M.A., Vinokurov V.L. New approaches to the treatment of gynecological cancer. Saint Petersburg: Gippokrat, 1993. 223 p. (In Russ.)].
26. Симонов Н.Н. Хирургическое лечение рака прямой кишки при наличии отдаленных метастазов, циторедуктивные, паллиативные, симптоматические операции. *Практическая онкология* 2002;3(2):130–5. [Simonov N.N. Surgical treatment of rectal cancer with distant metastases. *Cytoreductive, palliative, and symptomatic surgeries. Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology* 2002;3(2):130–5. (In Russ.)].
27. Гринев М.В., Абдусаматов Ф.Х. Оправдана ли циторедуктивная хирургия в лечении колоректального рака IV стадии. *Вопросы онкологии* 2000;46(1):107–11. [Grinev M.V., Abdusamatov F.Kh. Feasibility of cytoreductive surgery in patients with stage IV colorectal cancer. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 2000;46(1):107–11. (In Russ.)].
28. Гринев М.В. Циторедуктивная хирургия. СПб.: Гиппократ, 2003. 91 с. [Grinev M.V. Cytoreductive surgery. Saint Petersburg: Gippokrat, 2003. 91 p. (In Russ.)].
29. Алиев В.А., Подлужный Д.В., Федянин М.Ю. и др. Нестандартные подходы к лечению больных метастатическим раком прямой кишки. *Онкологическая колопроктология* 2011;1(3):55–60. [Aliiev V.A., Podluzhniy D.V., Fedyanin M.Yu. et al. Non-standard approaches to the treatment of metastatic rectal cancer. *Onkologicheskaya koloproktologiya = Colorectal Oncology* 2011;1(3):55–60. (In Russ.)].
30. Алиев В.А., Барсуков Ю.А. Современные тенденции в лечении колоректального рака. *Современные медицинские технологии* 2013;(10):12–7. [Aliiev V.A., Barsukov Yu.A. Current trends in the treatment of colorectal cancer. *Sovremennye meditsinskie tekhnologii = Current Medical Technologies* 2013;(10):12–7. (In Russ.)].
31. Bolton J., Fuhrman G.M. Survival after resection of multiple bilobar hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Ann Surg* 2000;231:743–51.
32. Lygidakis N.J., Singh G., Bardaxoglou E. et al. Two-stage liver surgery for advanced liver metastasis synchronous with colorectal tumor. *Hepatogastroenterology* 2004;51(56):413–8.
33. Hopt U.T., Drogitz O., Neeff H. Timing of resection in patients with colorectal carcinoma and synchronous liver metastases. *Zentralbl Chir* 2009;134(5):425–9.
34. Adson M.A., van Heerden J.A., Adson M.H. et al. Resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *Arch Surg* 1984;119:647–51.
35. Hughes K.S., Simon R., Songhorabodi S. et al. Resection of the liver for colorectal carcinoma. metastases: a multi-institutional study of patterns of recurrence. *Surgery* 1986;100:278–84.
36. Патютко Ю.И., Сагайдак И.В., Котельников А.Г. Стратегия лечения метастазов колоректального рака в печени: Тезисы II Съезда онкологов стран СНГ. Киев, 2000. 683 с. [Patyutko Yu.I., Sagaydak I.V., Kotelnikov A.G. Treatment strategy for metastases from colorectal cancer to the liver: proceedings of the Second Congress of Oncologists of the CIS countries. Kiev, 2000. 683 p. (In Russ.)].
37. LiverMet Survey: LiverMetSurvey Statistics December 2015. Available at: <https://livermetsurvey.manettis.org:8443/SASStoredProcess/do>.
38. Van Nordlinger B., Cusum E., Rougier P. et al. Does chemotherapy prior to liver resection increase the potential for cure in patients with metastatic colorectal cancer? A report from the European colorectal metastases treatment group. *Eur J Cancer* 2007;43:2037–45.
39. Fedorowicz Z., Lodge M., Al-Asfoor A., Carter B. Resection versus no intervention or other surgical interventions for colorectal cancer liver metastases. *Cochr Dat Sys Rev* 2008;2:CD006039. DOI: 10.1002/14651858.CD006039.pub4.
40. Poston G.J. OncoSurge: a strategy for improving resectability with curative intent in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(28):7125–34.
41. Seifert J.K. Prognostic factors following liver resection for metastases from colorectal cancer. *Hepatogastroenterology* 2000;47(31):239–46.
42. Zlobec I., Lugli A. Epithelial mesenchymal transition and tumor budding in aggressive colorectal cancer: tumor budding as oncotarget. *Oncotarget* 2010;1(7):651–61.
43. Glynne-Jones R., Anyamene N., Moran B., Harrison M. Neoadjuvant chemotherapy in MRI-staged high-risk rectal cancer in addition to or as an alternative to preoperative chemoradiation? *Ann Oncol* 2012;23(10):2517–26. DOI: 10.1093/annonc/mds010.
44. Taieb J. Intensive systemic chemotherapy combined with surgery for metastatic colorectal cancer: results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2005;23:502–9.
45. Tanaka K., Shimada H., Miura M. et al. Metastatic tumor doubling time: most important prehepatectomy predictor of survival and nonrecurrence of hepatic colorectal cancer metastasis. *World J Surg* 2004;28(3):263–70.
46. Nakamura T., Mitomi H., Kikuchi S. et al. Evaluation of the usefulness of tumor budding on the prediction of metastasis to the lung and liver after curative excision of colorectal cancer. *Hepatogastroenterology* 2005;52(65):1432–5.
47. Nordlinger B., Van Cutsem E., Rougier P. et al. European Colorectal Metastases Treatment Group: Does chemotherapy prior to liver resection increase the potential for cure in patients with metastatic colorectal cancer? A report from the European Colorectal Metastases Treatment Group. *Eur J Cancer* 2007;43(14):2037–45.
48. Nordlinger B., Sorbye H., Glimelius B. et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled,

- phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(12):1208–15.
 DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70447-9.
49. Adam R., Delvart V., Pascal G. et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg* 2004;240(4):644–57; discussion 657–8. DOI: 10.1097/01.sla.0000141198.92114.f6.
50. Nigri G., Petrucciani N., Ferla F. et al. Neoadjuvant chemotherapy for resectable colorectal liver metastases: what is the evidence? Results of a systematic review of comparative studies. *Surgeon* 2015;13(2):83–90.
 DOI: 10.1016/j.surge.2014.07.005.
51. Davydov M.I., Patyutko Yu.I., Lichinitser M.R. et al. Current treatment policy for rectal cancer with synchronous distant metastases (a clinical case). *Pelvic Surg Oncol* 2014;(1):35–41. DOI: 10.17650/2220-3478-2014-0-1-35-41.
52. Aliev V.A., Barsukov Yu.A., Mamedli Z.Z. et al. Comprehensive treatment of rectal cancer patients with synchronous distant metastases. *Pelvic Surg Oncol* 2018;8(4):47–59. DOI: 10.17650/2220-3478-2018-8-4-47-59.
53. Алиев В.А. Выбор тактики лечения больных колоректальным раком с синхронными отдаленными метастазами. Доступно по: <https://search.rsl.ru/ru/record/01005568882>. [Aliev V.A. Choosing an optimal treatment strategy in colorectal cancer patients with synchronous distant metastases. Available at: <https://search.rsl.ru/ru/record/01005568882>. (In Russ.)].
54. Nagayama S., Hasegawa S., Hida K. et al. Multi-institutional phase II study on the feasibility of liver resection following preoperative mFOLFOX6 therapy for resectable liver metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2017;22(2):316–23.
 DOI: 10.1007/s10147-016-1050-5.
55. Wiseman J.T., Guzman-Pruneda F., Xourafas D. et al. Impact of neoadjuvant chemotherapy on the postoperative outcomes of patients undergoing liver resection for colorectal liver metastases: a population-based propensity-matched analysis. *J Am Coll Surg* 2019;229(1):69–77.e2.
 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2019.03.011.
56. Gomez D., Cameron I.C. Prognostic scores for colorectal liver metastasis: clinically important or an academic exercise? *HPB (Oxford)* 2010;12(4):227–38.
 DOI: 10.1111/j.1477-2574.2010.00158.x.
57. Bolton J., Fuhrman G.M. Survival after resection of multiple bilobar hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Ann Surg* 2000;231:743–51.
58. Lygidakis N.J., Singh G., Bardaxoglou E. et al. Two-stage liver surgery for advanced liver metastasis synchronous with colorectal tumor. *Hepatogastroenterology* 2004;51(56):413–8.
59. Hopt U.T., Drogitz O., Neeff H. Timing of resection in patients with colorectal carcinoma and synchronous liver metastases. *Zentralbl Chir* 2009;134(5):425–9.
60. Thelen A., Jonas S., Benckert C. et al. Simultaneous versus staged liver resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2007;22(10):1269–76.
61. Reddy S.K., Barbas A.S., Clary B.M. Synchronous colorectal liver metastases: is it time to reconsider traditional paradigms of management? *Ann Surg Oncol* 2009;16(7):1762–4.
62. Tanaka K., Shimada H., Matsuo K. et al. Outcome after simultaneous colorectal and hepatic resection for colorectal cancer with synchronous metastases. *Surgery* 2004;136(3):650–9.
63. Weber J.C., Bachellier P., Oussoultzoglou E., Jaeck D. Simultaneous resection of colorectal primary tumour and synchronous liver metastases. *Br J Surg* 2003;90(8):956–62.
64. Stojanović M., Stanojević G., Radjoković M. et al. Safety of simultaneous colon and liver resection for colorectal liver metastases. *Vonosanit Pregl* 2008;65(2):153–7.
65. Turrini O., Viret F., Guiramand J. et al. Strategies for the treatment of synchronous liver metastasis. *Eur J Surg Oncol* 2007;33(6):735–9.
66. Патютко Ю.И., Чучуев Е.С., Подлужный Д.В. и др. Хирургическая тактика в лечении больных колоректальным раком с синхронными метастазами в печень. Онкологическая проктология 2013;(3):13–9. [Patyutko Yu.I., Chuchuev E.S., Podluzhnyy D.V. et al. Surgical tactics for colorectal cancer patients with synchronous liver metastases. *Onkologicheskaya proktologiya = Proctologic Oncology* 2013;(3):13–9. (In Russ.)].
67. De Rosa A., Gomez D., Hossaini S. et al. Stage IV colorectal cancer: outcomes following the liver-first approach. *J Surg Oncol* 2013;108:444–9.
68. De Haas R.J., Adam R., Wicherts D.A. et al. Comparison of simultaneous or delayed liver surgery for limited synchronous colorectal metastases. *Br J Surg* 2010;97:1279–89.
69. Martin R.C., Augenstein V., Reuter N.P. et al. Simultaneous versus staged resection for synchronous colorectal cancer liver metastases. *J Ann Coll Surg* 2009;208(5):842–50.
70. Bolton J., Fuhrman G.M. Survival after resection of multiple bilobar hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Ann Surg* 2000;231:743–51.
71. Chua H.K., Sondenaa K., Tsiotos G.G. et al. Concurrent vs. staged colectomy and hepatectomy for primary colorectal cancer with synchronous hepatic metastases. *Dis Colon Rectum* 2004;47(8):1310–6.
72. Lyass S., Zamir G., Matot I. et al. Combined colon and hepatic resection for synchronous colorectal liver metastases. *J Surg Oncol* 2001;78(1):17–21.
73. Mentha G., Majno P.E., Andres A. et al. Neoadjuvant chemotherapy and resection of advanced synchronous liver metastases before treatment of the colorectal primary. *Br J Surg* 2006;93:872–8.
74. Lam V.T.W., Laurence J.M., Pang T. et al. A systematic review of a liver-first approach in patients with colorectal cancer and synchronous colorectal liver metastases. *HPB (Oxford)* 2014;16(2):101–8. DOI: 10.1111/hpb.12083.
75. Ihnát P., Vávra P., Zonča P. Treatment strategies for colorectal carcinoma with synchronous liver metastases: Which way to go? *World J Gastroenterol* 2015;21(22):7014–21.
 DOI: 10.3748/wjg.v21.i22.7014.
76. Shubert C.R., Habermann E.B., Bergquist J.R. et al. A NSQIP review of major morbidity and mortality of synchronous liver resection for colorectal metastasis stratified by extent of liver resection and type of colorectal resection. *J Gastrointest Surg* 2015;19(11):1982–94.
 DOI: 10.1007/s11605-015-2895-z.
77. Esposito F., Lim C., Sa Cunha A. et al. Primary tumor versus liver-first approach for synchronous colorectal liver metastases: An Association Française de Chirurgie (AFC) Multicenter-Based Study with propensity score analysis. *World J Surg* 2018;42(12):4046–53.
 DOI: 10.1007/s00268-018-4711-x.
78. Valdimarsson V.T., Ingvar Syk, Gert Lindell et al. Outcomes of liver-first strategy and classical strategy for synchronous colorectal liver metastases in Sweden. *HPB (Oxford)* 2018;20(5):441–7.
 DOI: 10.1016/j.hpb.2017.11.004.
79. Snyder R.A., Hao S., Irish W. et al. Thirty-day morbidity after simultaneous resection of colorectal cancer and colorectal liver metastasis: American College of Surgeons NSQIP Analysis. *Am Coll Surg* 2020;230(4):617–27.e9.
 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2019.12.018.
80. Kurbatov V., Resio B., Cama C. et al. Liver-first approach to stage IV colon cancer with synchronous isolated liver metastases. *J Gastrointest Oncol* 2020;11(1):76–83.
 DOI: 10.21037/jgo.2020.01.03.
81. Magouliotis D.E., Zovaras G., Diamantis A. et al. A meta-analysis of liver-first versus classical strategy for synchronous colorectal liver metastases. *J Colorectal Dis* 2020;35(3):537–46.
 DOI: 10.1007/s00384-020-03503-3.
82. Рыжих А.Н., Файн С.Н. О паллиативной резекции при раке прямой кишки с метастазами. Хирургия 1967;(5):112–5. [Ryzhikh A.N., Fayn S.N. Palliative resection in patients with metastatic rectal cancer. *Khirurgiya = Surgery* 1967;(5):112–5. (In Russ.)].
83. Кныш В.И., Григорян В.С. Местное распространение, метастазирование и причины смерти у больных раком прямой кишки, не подвергшихся

- радикальному лечению. Вестник Академии медицинских наук СССР 1972; (10):81–3. [Knysh V.I., Grigoryan V.S. Local spread, metastasis, and causes of death in patients with rectal cancer who have not undergone radical treatment. Vestnik Akademii meditsinskikh nauk SSSR = Bulletin of the Academy of Medical Sciences of the USSR 1972;(10):81–3. (In Russ.)].
84. Покровский Г.А., Брусиловский М.И., Гофман А.М. и др. Выбор метода оперативного вмешательства у больных раком прямой кишки с метастазами в печень. Хирургия 1977;(9):120–2. [Pokrovskiy G.A., Brusilovskiy M.I., Gofman A.M. et al. Choosing a surgical method for patients with rectal cancer and liver metastases. Khirurgiya = Surgery 1977;(9):120–2. (In Russ.)].
85. Воробьев Г.И. Одарюк Т.С., Шелыгин Ю.А. и др. Хирургическая тактика у больных раком толстой кишки с метастазами в печень. Колопроктология 2002;(2):2–5. [Vorobyev G.I. Odaryuk T.S., Shelygin Yu.A. et al. Surgical tactics in patients with colon cancer and liver metastases. Koloproktologiya = Coloproctology 2002;(2):2–5. (In Russ.)].
86. Heidelberger C., Chaudhuri N.K., Danneberg D. et al. Fluorinated pyrimidines, a new class of tumor-inhibitory compounds. Nature 1957;179(4561):663–6.
87. Ansfield F., Schroeder J.M., Curreri A.R. Five years experience with 5-fluorouracil. JAMA 1962;181:295. DOI: 10.1001/jama.1962.03050300015003.
88. Давыдов М.И., Патютко Ю.И., Личиницер М.Р. и др. Современная лечебная тактика при раке прямой кишки с синхронными отдаленными метастазами. Онкологическая колопроктология 2014;(1):33–9. [Davydov M.I., Patyutko Yu.I., Lichinitser M.R. et al. Current therapeutic tactics for patients with rectal cancer and synchronous distant metastases. Onkologicheskaya koloproktologiya = Colorectal Oncology 2014;(1):33–9. (In Russ.)].
89. Бердов Б.А., Почуев Т.П. Роль лучевой терапии в лечении первичной опухоли у больных колоректальным раком с синхронными метастазами в печень. Материалы V Съезда онкологов и радиологов СНГ. Ташкент, 2008. С. 503. [Berdiv B.A., Pochuev T.P. Role of radiotherapy in the treatment of primary tumors in patients with colorectal cancer and synchronous liver metastases. Proceedings of the Fifth Congress of Oncologists and Radiologists of the CIS Countries. Tashkent, 2008. P. 503. (In Russ.)].
90. Почуев Т.П. Лучевая терапия в паллиативном лечении больных колоректальным раком с синхронными метастазами в печень. Автореф. ... дис. канд. мед. наук. Обнинск, 2007. 140 с. [Pochuev T.P. Radiotherapy in palliative treatment of patients with colorectal cancer and synchronous liver metastases. Summary of thesis ... of candidate of medical sciences. Obninsk, 2007. 140 p. (In Russ.)].
91. Gall T.M., Basyouny M., Frampton A.E. et al. Neo-adjuvant chemotherapy and primary-first approach for rectal cancer with synchronous liver metastases. Colorectal Dis 2014;16(6):O197–205. DOI: 10.1111/codi.12534.
92. Nash G.M., Saltz L.B., Kemeny N.E. et al. Radical resection of rectal cancer primary tumor provides effective local therapy in patients with stage IV disease. Ann Surg Oncol 2002;9(10):954–60.
93. Cooray P., McKendrick J., Wong S.W. et al. Synchronised chemoradiation and systemic chemotherapy for patients presenting with simultaneously primary and metastatic rectal cancer. Eur J Cancer 2013;49(2):S506.
94. Van Dijk T.H., Tamas K., Beukema J.C. et al. Evaluation of short-course radiotherapy followed by neoadjuvant bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin and subsequent radical surgical treatment in primary stage IV rectal cancer. Ann Oncol 2013;24(7):1762–9. DOI: 10.1093/annonc/mdt124.
95. Sclafani F., Cunningham D., Tabernero J. Updated survival analysis of EXPERT-C, a randomized phase II trial of neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin (CAPOX) and chemoradiotherapy (CRT) with or without cetuximab in MRI-defined high risk rectal cancer patients. Eur J Cancer 2013;49(2):2168.
96. Michael M., McKendrick J.J., Bressel M. et al. Phase II trial evaluating a 12-week regimen of interdigitating FOLFOX chemotherapy plus pelvic chemoradiation for the simultaneous treatment of primary and metastatic rectal cancer. J Clin Oncol 2012;30(Suppl):abstr.3629.
97. Gulack B.C., Nussbaum D.P., Keenan J.E. et al. Surgical resection of the primary tumor in stage IV colorectal cancer without metastasectomy is associated with improved overall survival compared to chemotherapy/radiation therapy alone. Dis Colon Rectum 2016;59(4):299–305. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000546.
98. Nierop M.H., Verseveld M., Galjart B. et al. The liver-first approach for locally advanced rectal cancer and synchronous liver metastases. Eur J Surg Oncol 2019. DOI: 10.1016/j.ejso.2018.12.007.
99. Fossom C.C., Alabbad J.Y., Romak L.B. et al. The role of neoadjuvant radiotherapy for locally-advanced rectal cancer with resectable synchronous metastasis. J Gastrointest Oncol 2017;8(4):650–8. DOI: 10.21037/jgo.2017.06.07.
100. Kim M.J., Kim S.J., Park S.-Ch. et al. Adjuvant radiotherapy for the treatment of stage IV rectal cancer after curative resection: A propensity score-matched analysis and meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2016;95(47):e4925. DOI: 10.1097/MD.00000000000004925.
101. Agas R.A.F., Co L.B.A., Jacinto J.C.K.M. et al. Neoadjuvant radiotherapy versus no radiotherapy for stage IV rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. Gastrointest Cancer 2018;49(4):389–401.
102. Bisschop C., van Dijk T.H., Beukema J.C. et al. Short-course radiotherapy followed by neoadjuvant bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin and subsequent radical treatment in primary stage IV rectal cancer: long-term results of a phase II study. Ann Surg Oncol 2017;24(9):2632–8. DOI: 10.1245/s10434-017-5897-0.
103. Labori K.J., Guren M., Brudvik K.W. et al. Resection of synchronous liver metastases between radiotherapy and definitive surgery for locally advanced rectal cancer: short-term surgical outcomes, overall survival and recurrence-free survival. Colorectal Dis 2017;19(8):731–8. DOI: 10.1111/codi.13622.
104. Ковалева Е.В., Синюкова Г.Т., Данзанова Т.Ю. и др. Применение ультразвукового контрастного усиления в диагностике и оценке эффективности химиотерапевтического лечения больных с печеночными метастазами колоректального рака. Вестник рентгенологии и радиологии 2020;101(6):324–32. [Kovaleva E.V., Sinyukova G.T., Danzanova T.Yu. et al. Contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis and assessment of chemotherapy efficacy in patients with liver metastases from colorectal cancer. Vestnik rentgenologii i radiologii = Bulletin of Radiology 2020;101(6):324–32. (In Russ.)]. DOI: 10.20862/0042-4676-2020-101-6-324-332.
105. Ковалева Е.В., Синюкова Г.Т., Данзанова Т.Ю. и др. Возможности УЗИ с применением контрастного усиления в диагностике метастазов в печени у больных колоректальным раком. Колопроктология 2018;1(63):36–42. [Kovaleva E.V., Sinyukova G.T., Danzanova T.Yu. et al. Capacities of contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of liver metastases in patients with colorectal cancer. Koloproktologiya = Coloproctology 2018;1(63):36–42. (In Russ.)].
106. Gelsomino F., Spallanzani A., Garajová I. The treatment of rectal cancer with synchronous liver metastases: A matter of strategy. Crit Rev Oncol Hematol 2019;139:91–5. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2019.05.004.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.А. Алиев / V.A. Aliev: <https://orcid.org/0000-0002-9611-6459>

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

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

1. Общие правила

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

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

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

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

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

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

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

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

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

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

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

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

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

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- введение,
- цель,
- материалы и методы,
- результаты,
- обсуждение,
- заключение (выводы),
- конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),
- одобрение протокола исследования комитетом по биоэтике (с указанием номера и даты протокола),
- информированное согласие пациентов (для статей с авторскими исследованиями и описаниями клинических случаев),

- при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.),
- благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

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

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

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

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

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

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

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

9. Список литературы

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

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

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

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

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

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

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

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

Общие положения:

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

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

Полная версия требований представлена на сайте журнала.