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

Тазовая хирургия и онкология

Ежеквартальный научно-практический рецензируемый журнал

Pelvic Surgery and Oncology

Тактика малоинвазивного видеоассистированного сфинктеросберегающего лечения сложных свищей прямой кишки по методике VAAFT

Искусственный интеллект в онкохирургической практике

Эндоскопические методы лечения хронического лучевого проктита

3-4
ТОМ 10
2020

ИЗДАНИЕ ОБЩЕРОССИЙСКОЙ ОБЩЕСТВЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ «РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО СПЕЦИАЛИСТОВ ПО КОЛОРЕКТАЛЬНОМУ РАКУ»

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.

РОСКР
Российское общество специалистов по колоректальному раку
www.oncoproct.ru

Тазовая хирургия и онкология

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

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

http://ok.abvpress.ru

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

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

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

ОСНОВАН В 2010 Г.

3–4 ТОМ 10 ’20

Учредитель:
ООО «ИД «АБВ-пресс»

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

e-mail: abv@abvpress.ru

www.abvpress.ru

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

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

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

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

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

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

Редакция не несет ответственности за содержание публикуемых рекламных материалов.

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

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

Тазовая хирургия и онкология.
2020. Том 10. № 3–4. 1–92.
Сдано в печать: 25.12.2020.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2020

Подписной индекс в каталоге «Пресса России» – 80011
Отпечатано в типографии ООО «Буки Веди» 117246, Москва, Научный проезд 19, этаж 2, приложение 6Д, офис 202
Тираж 3000 экз. Бесплатно.

http://ok.abvpress.ru/

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

Аюпов 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)*

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

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

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

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

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

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

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

Ткачев Сергей Иванович, *д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела радиационной онкологии и радиологического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, вице-президент Российской ассоциации терапевтических радиационных онкологов, член Европейского общества радиологов и онкологов (ESTRO), председатель секции лучевой терапии Московского научного общества рентгенологов и радиологов, лауреат премии Правительства Российской Федерации (Москва, Россия)*
Федянин Михаил Юрьевич, *к.м.н., старший научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)*
Чуприк-Малиновская Татьяна Петровна, *д.м.н., заведующая отделением лучевой терапии ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации (Москва, Россия)*

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Балясникова Светлана Сергеевна, *к.м.н., научный сотрудник отделения рентгенологии по патологиям желудочно-кишечного тракта, The Royal Marsden Hospital, NHS Foundation Trust (Лондон, Великобритания)*
Гоцадзе Илья Давидович, *к.м.н., Научно-исследовательский институт клинической медицины, доктор медицины, академик Медицинской академии Грузии (Тбилиси, Грузия)*
Гулиев Фуад Адалетович, *к.м.н., заведующий отделением онкоурологии Национального центра онкологии Министерства здравоохранения Азербайджанской Республики (Баку, Азербайджанская Республика)*
Кохнюк Виктор Тихонович, *д.м.н., заместитель директора по хирургии ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (Минск, Республика Беларусь)*
Наврузов Саримбек Наврузович, *д.м.н., профессор кафедры онкологии и радиологии Ташкентского института усовершенствования врачей, член Международной ассоциации хирургов, гастроэнтерологов и онкологов (IASGO), Ассоциации колоректальных хирургов стран АСЕАН, Европейского общества медицинской онкологии (ESMO), Американского общества клинической онкологии (ASCO), Европейской онкологической организации (ECCO) (Ташкент, Республика Узбекистан)*
Парваиз Амжад, *профессор, директор Европейской школы роботической колоректальной хирургии (EARCS), руководитель отделения лапароскопической и роботической колоректальной хирургии клиники Champalimud Foundation (Лиссабон, Португалия), руководитель отделения колоректальной хирургии клиники Poole General Hospital (Пул, Великобритания)*

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Алиев Фуад Шамильевич, *д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России (Тюмень, Россия)*
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)*
Шелыгин Юрий Анатольевич, *д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, президент Ассоциации колопроктологов России (Москва, Россия)*

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

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

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

RSSCC Russian Society of Specialists in Colorectal Cancer www.oncoproct.ru

Pelvic Surgery and Oncology

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

QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

http://ok.abvpress.ru

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

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

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

3–4 VOL. 10 '20

FOUNDED IN 2010

Founder:
PH "ABV-Press"

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

e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

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

Editor **A.V. Lukina**
Coordinating Editor **V.E. Bugayov**
Proofreader **M.A. Androsova**
Designer **E.V. Stepanova**
Maker-up **O.V. Goncharuk**

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

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

The journal was registered at the Federal Service for Surveillance of Communications, Information Technologies, and Mass Media PI № FS 77-76541 dated 09 August 2019.

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

The editorial board is not responsible for advertising content.

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

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

Pelvic Surgery and Oncology.
2020. Vol. 10. No. 3–4. 1–92.
Submitted: 25.12.2020.

© PH "ABV-Press", 2020

Pressa Rossii catalogue index: 80011

Printed at the BUKI VEDI LLC.
19, Nauchniy Proezd, floor 2, app. 6D, office 202, Moscow, 117246.

3000 copies. Free distribution.

http://ok.abvpress.ru/

CHIEF EDITOR

Barsukov Yury 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 (Oncroproctology) at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Executive Secretary of RCCS (Moscow, Russia)*

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tkachev Sergey I., *MD, PhD, Principal Researcher in the Department of Radiation Oncology and the Department of Radiology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; Vice-President of the Russian Association of Therapeutic Radiation Oncologists; Member of the European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO), Chairman of the Section of Radiotherapy at Moscow Scientific Society of Roentgenologists and Radiologists, Laureate of the Russian Government Award (Moscow, Russia)*
Fedyanin Mikhail Yu., *MD, PhD, Senior Researcher in the Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)*
Chuprik-Malinovskaya Tatyana P., *MD, PhD, Head of the Division of Radiation Therapy at the Central Clinical Hospital with Polyclinic, Department for Presidential Affairs of the Russian Federation (Moscow, Russia)*

FOREIGN EDITORS

Balyasnikova Svetlana S., *MD, PhD, Researcher in the Department of Gastrointestinal Radiology at the Royal Marsden Hospital, NHS Foundation Trust (London, United Kingdom)*
Gotsadze Ilya D., *MD, PhD, Research Institute of Clinical Medicine, Academician of the Medical Academy of Georgia (Tbilisi, Georgia)*
Guliev Fuad A., *MD, PhD, Head of the Division of Oncologic Urology at the National Center of Oncology, Ministry of Health of the Republic of Azerbaijan (Baku, Republic of Azerbaijan)*
Kokhnyuk Victor T., *MD, PhD, Deputy Director for Surgery at N.N. Alexandrov Republican Research and Clinical Center of Oncology and Medical Radiology (Minsk, Republic of Belarus)*
Navruzov Sarimbek N., *MD, PhD, Professor of Department of Oncology and Radiology, Tashkent Institute of Advanced Medical Education, Member of the International Association of Surgeons, Gastroenterologists and Oncologists (IASGO), ASEAN Society of Colorectal Surgeons, European Society for Medical Oncology (ESMO), American Society of Clinical Oncology (ASCO), European Cancer Organization (ECCO) (Tashkent, Republic of Uzbekistan)*
Parvaiz Amjad, *Professor, Director of the European Academy of Robotic Colorectal Surgery (EARCS), Head of the Laparoscopic and Robotic Colorectal Surgery Unit at the Champalimaud Clinical Centre (Lisbon, Portugal), Head of the Colorectal Surgery Unit at Poole General Hospital (Poole, United Kingdom)*

EDITORIAL COUNCIL

Aliev Fuad Sh., *MD, PhD, Professor, Head of the Department of General Surgery at the Tumen State Medical University, Ministry of Health of Russia (Tumen, Russia)*
Gallyamov Eduard A., *MD, PhD, Professor, Honored Doctor of Russia, Winner of the Government Prize of Russia, Head of the Department of General Surgery, Faculty of Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Deputy Director of Surgery, Medical Research and Education Center of Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russia)*
Dolgushin Boris I., *MD, PhD, Professor, Director of the Research Institute of Clinical and Experimental Radiology; Deputy Director for the Scientific Work at the Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; Laureate of the Russian National Award in Science and Technology (Moscow, Russia)*
Karachun Aleksey M., *MD, PhD, Professor, Head of the Surgical Department for Abdominal Oncology at N.N. Petrov National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)*
Rybakov Evgeniy G., *MD, PhD, Head of the Oncoproctology Department at A.N. Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)*
Tjulandin Sergey A., *MD, PhD, Professor, Deputy Director for the Scientific Work at the Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; Laureate of the Russian National Award in Science and Technology (Moscow, Russia)*
Khatkov Igor E., *MD, PhD, Director of Moscow Research and Clinical Center, Moscow Healthcare Department; Head of the Department of Faculty Surgery No. 2 at A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia; Board Member of the Russian Society of Endoscopic Surgeons; Member of the Association of Hepatologists Surgeons of Russia; Member of the European Association of Endoscopic Surgeons (EAES), the European Society of Surgical Oncology (ESSO), International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO) (Moscow, Russia)*
Shelygin Yury A., *MD, PhD, Professor, Director of A.N. Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology, Ministry of Health of Russia; President of the Russian Association of Coloproctologists (Moscow, Russia)*

Содержание

От редакции 10

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

М.Ю. Федянин
Трифлуридин/типирацил (FTD/TPI, TAS-102) в лечении больных метастатическим раком толстой кишки: от предклинических экспериментов до рутинной практики 11

А.О. Атрощенко, С.В. Поздняков, А.В. Тетерин
Тактика малоинвазивного видеоассистированного сфинктеросберегающего лечения сложных свищей прямой кишки по методике VAAFT 27

М.А. Данилов, А.В. Леонтьев, А.Б. Байчоров, З.М. Абдулатипова, Г.Г. Саакян
Лапароскопическая экстралеваторная брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки: отдаленные результаты 34

Ю.А. Барсуков, С.И. Ткачев, З.З. Мамедли, А.Г. Перевощиков, О.А. Власов, В.М. Кулушев, В.А. Алиев, С.В. Гончаров
Комбинированное лечение больных с запущенными стадиями рака дистальных отделов прямой кишки в условиях неоадъювантной термолучевой терапии 43

А.М. Бейшембаев, М.Ш. Темирова, К.И. Жорданиа, А.Ю. Кашурников
Особенности метастазирования и рецидивирования у больных со стромально-клеточными опухолями яичников 54

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

П.В. Мельников, В.Н. Доведов, Д.Ю. Каннер, И.Л. Черниковский
Искусственный интеллект в онкохирургической практике 60

Е.А. Гришина, К.В. Шишин, И.Ю. Недолужко, Н.А. Курушкина, Л.В. Шумкина, А.В. Леонтьев
Эндоскопические методы лечения хронического лучевого проктита 65

А.А. Качмазов, Л.В. Болотина, А.Л. Корниецкая, Ю.Б. Карагодина, И.В. Дрошнева, А.А. Феденко
Современные подходы к лечению местно-распространенного рака прямой кишки 73

А.А. Демидова, З.М. Абдулатипова, А.Б. Байчоров, А.В. Леонтьев, Г.Г. Саакян, М.А. Данилов
Семиотика и роль трансректального ультразвукового исследования в стадировании рака прямой кишки. 84

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ 92

Contents

Editorial **10**

ORIGINAL REPORT

M. Yu. Fedyanin
Trifluridine/tipiracil (FTD/TPI, TAS-102) in the treatment of patients with metastatic colon cancer: from preclinical experiments to routine clinical practice **11**

A.O. Atroschenko, S.V. Pozdnyakov, A.V. Teterin
Minimally invasive video-assisted sphincter-sparing treatment of complex rectal fistulas using the VAAFT technique **27**

M.A. Danilov, A.V. Leontyev, A.B. Baychorov, Z.M. Abdulatipova, G.G. Saakyan
Laparoscopic extralevator abdominoperineal extirpation of the rectum: long-term results **34**

Yu.A. Barsukov, S.I. Tkachev, Z.Z. Mamedli, A.G. Perevoshchikov, O.A. Vlasov, V.M. Kulushev, V.A. Aliev, S.V. Goncharov
Combination therapy for patients with advanced forms of distal rectal cancer during neoadjuvant thermoradiotherapy **43**

A.M. Beyshembaev, M.Sh. Temirova, K.I. Zhordania, A.Yu. Kashurnikov
Features of metastasis and recurrence in patients with stromal cell ovarian tumors **54**

LITERATURE REVIEW

P.V. Melnikov, V.N. Dovedov, D.Yu. Kanner, I.L. Chernikovskiy
Artificial Intelligence in surgical practice **60**

E.A. Grishina, K.V. Shishin, I.Yu. Nedoluzhko, N.A. Kurushkina, L.V. Shumkina, A.V. Leontyev
Endoscopic treatment for chronic radiation proctitis **65**

A.A. Kachmazov, L.V. Bolotina, A.L. Kornietskaya, Yu.B. Karagodina, I.V. Droshneva, A.A. Fedenko
Novel approaches to treatment of locally advanced rectal cancer **73**

A.A. Demidova, Z.M. Abdulatipova, A.B. Baychorov, A.V. Leontyev, G.G. Saakyan, M.A. Danilov
Semiotics and the role of transrectal ultrasound in rectal cancer staging **84**

INFORMATION FOR AUTORS **92**

От редакции

Многоуважаемые коллеги!

Мы продолжаем расширять спектр научных интересов нашего журнала. В статье А.О. Атрощенко и соавт. пошагово рассмотрена техника лечения сложных свищей прямой кишки с использованием современных технологий. Данная статья может послужить хорошим учебным пособием для специалистов, которые только начинают осваивать данную методику.

Использование искусственного интеллекта в хирургии – тема, которой уделяется очень мало внимания в отечественных публикациях. В то же время данная область исследований считается одной из наиболее перспективных во многих странах. В обозримом будущем разработки в области искусственного интеллекта могут значимо изменить клиническую практику: от алгоритма помощи принятия решений, встроенного в госпитальные информационные системы, до интраоперационной навигации и маркировки критических анатомических структур. Мы надеемся, что эти вопросы будут чаще подниматься в литературе и получат заслуженное развитие.

В обзоре литературы группы авторов из МКНЦ им. А.С. Логинова поднимается одна из сложных и нерешенных в настоящее время проблем – лечение хронического лучевого проктита. Авторы детально и последовательно рассматривают все известные методы лечения, акцентируя внимание на перспективы клинического применения. Безусловно, доказательная база для большинства решений может быть недостаточной, данное направление является одним из наиболее перспективных для клинических исследований, учитывая распространенность тяжелых лучевых проктитов и наличие малоизученных, но доступных методов коррекции. Надеемся, что в следующий раз у нас будет возможность представить и собственный опыт авторов в этом разделе.

Авторы из НМИЦ радиологии им. П.А. Герцена представили актуальный анализ материала о методах комбинированного лечения местно-распространенного рака прямой кишки. За последнее десятилетие появилось большое количество новых режимов лечения, а клинические рекомендации допускают комбинирование химиолучевой терапии, системной химиотерапии и хирургического лечения практически в любых последовательностях. Какой из этих режимов и в каких ситуациях будет более обоснован? На данный вопрос поможет ответить представленная публикация.

Благодарим за интерес к нашему журналу и, как обычно, будем рады любым отзывам и предложениям.

Искренне ваша,
редакционная коллегия

Трифлуридин/типирацил (FTD/TPI, TAS-102) в лечении больных метастатическим раком толстой кишки: от предклинических экспериментов до рутинной практики

М.Ю. Федянин

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;
кафедра онкологии и гематологии факультета непрерывного медицинского образования ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 21, корп. 3;
ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 40 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 129301 Москва, пос. Коммунарка, ул. Сосенский стан, 8

Контакты: *Михаил Юрьевич Федянин fedianinmu@mail.ru*

Появление новых опций терапии с каждым годом приближает метастатический рак толстой кишки к понятию действительно хронического заболевания, которое может протекать годами. Одной из таких опций является новый химиопрепарат трифлуридин/типирацил (FTD/TPI, TAS-102), уже зарегистрированный более чем в 60 странах. Он позволяет увеличить продолжительность жизни пациентов при приемлемом уровне нежелательных явлений, чей спектр в основном представлен гематологическими осложнениями. В настоящем обзоре литературы будут рассмотрены все аспекты, связанные с данным препаратом, – от изучения фармакокинетики и определения максимально переносимой дозы, возможности применения при нарушениях функции печени до результатов комбинации препарата с таргетной терапией и сравнения с другими лечебными подходами у химиорефрактерных больных метастатическим раком толстой кишки.

Ключевые слова: *рак толстой кишки, химиотерапия, TAS-102, трифлуридин/типирацил, FTD/TPI*

Для цитирования: *Федянин М.Ю. Трифлуридин/типирацил (FTD/TPI, TAS-102) в лечении больных метастатическим раком толстой кишки: от предклинических экспериментов до рутинной практики. Тазовая хирургия и онкология 2020;10(3–4):11–26.*

DOI: 10.17650/2686-9594-2020-10-3-4-11-26

CC BY

Trifluridine/tipiracil (FTD/TPI, TAS-102) in the treatment of patients with metastatic colon cancer: from preclinical experiments to routine clinical practice

M. Yu. Fedyanin

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;
Department of Oncology and Hematology, Faculty of Postgraduate Medical Education, Peoples' Friendship University of Russia; 21/3 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;
City Clinical Hospital No. 40, Moscow Healthcare Department; 8 Sosenskiy stan St., Kommunarka Settlement, Moscow 129301, Russia

The development of new treatment options gradually brings metastatic colon cancer closer to a chronic disease that can last for years. One of such options is trifluridine/tipiracil (FTD/TPI, TAS-102), a new chemotherapeutic agent, which has already been registered in more than 60 countries. It increases patients' survival and has an acceptable toxicity profile (adverse events primarily include hematological complications). This literature review aims to cover various aspects related to this new drug, including its pharmacokinetics, maximum tolerated dose, possibility of its use in patients with liver disorders, results of its simultaneous use with targeted therapy, comparison with other therapeutic approaches in patients with chemorefractory metastatic rectal cancer, etc.

Key words: *colon cancer, chemotherapy, TAS-102, trifluridine/tipiracil, FTD/TPI*

For citation: *Fedyanin M.Yu. Trifluridine/tipiracil (FTD/TPI, TAS-102) in the treatment of patients with metastatic colon cancer: from preclinical experiments to routine clinical practice. Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology 2020;10(3–4):11–26. (In Russ.).*

Введение

Возможности системной терапии неоперабельного метастатического рака толстой кишки ограничены числом химио- и таргетных препаратов, и к 3–4-й линии зачастую все лекарственные средства уже применены. В то же время порядка 30–40 % пациентов продолжают лечение, находясь в соматически удовлетворительном состоянии и с желанием продолжать терапию.

Поэтому появление любых новых опций в такой химиорефрактерной популяции является значимым достижением в онкологии, а сам факт проведения любого противоопухолевого лечения в 3-й линии в данной группе пациентов, которые смогут перенести его, значимо улучшает выживаемость больных в сравнении с отсутствием такого лечения [1].

Новый препарат трифлуридин/типирацил (FTD/TPI, TAS-102) состоит из аналога тимидина – трифлуридина (FTD) и ингибитора тимидинфосфорилазы типирацила гидрохлорида (TPI) в соотношении 1:0,5 М [2]. Период полужизни FTD составляет всего 18 мин за счет быстрой деградации с образованием своего основного метаболита 5-трифторметил-2,4(1H,3H)-пиримидиндиона в результате действия тимидинфосфорилазы в печени и тонкой кишке [3]. Тимидинфосфорилаза катализирует фосфорилирование пиримидин-2'-дезоксинуклеозида в таких молекулах, как FTD [4]. Данный фермент также вовлечен в процессы ангиогенеза и является маркером резистентности к 5-фторурацилу [5]. Именно поэтому пероральный прием FTD у обезьян приводит к низкой концентрации препарата в плазме, а I и II фазы исследования внутривенного введения FTD, инициированные в 60-е годы прошлого века, показали, что значимая противоопухолевая активность FTD достигается только путем введения препарата каждые 3 ч в течение 8–13 дней [6], что делает его малоприменимым в клинической практике.

Добавление TPI, ингибирующего тимидинфосфорилазу, препятствует превращению FTD и повышает его биодоступность. При этом TPI не влияет на активность других ферментов, метаболизирующих пиримидины (уридинфосфорилазу, тимидинкиназу, оротатфосфорибозилтрансферазу и дегидропиримидиндегидрогеназу) [4]. Оптимальное соотношение FTD и TPI для перорального приема было определено с помощью фармакокинетических и фармакодинамических исследований на животных моделях. Так, на ксенографтных мышиных моделях рака толстой кишки максимальная противоопухолевая активность комбинированного препарата наблюдалась при соотношении его компонентов 1 : 0,5 М. Данное соотношение было зарегистрировано как оптимальное для достижения максимальной концентрации препарата в плазме крови обезьян. Более того, именно при данном соотношении был достигнут оптимальный баланс между противоопухолевой активностью препарата и его переносимостью, так как добавление TPI позволяло снизить токсичность FTD в сравнении с монотерапией FTD [2].

Механизм действия и предклинические эксперименты

Механизм действия FTD/TPI зависит от режима приема. Степень внедрения в цепочки ДНК была выше при приеме препарата 2 раза в сутки. С другой стороны, ингибирование тимидинсинтетазы было выше при постоянной внутривенной инфузии FTD [7]. В ранних экспериментах при прекращении постоянного внутривенного введения FTD прекращалось и ингибирование тимидинсинтетазы. Аналогичные данные были получены и при постоянном пероральном приеме [8]. Это объясняется тем, что метаболит FTD трифторметилдезоксиуридин-5'-монофосфат (F3dTMP) лишь обратимо связывает активный сайт тимидинсинтетазы, ингибируя ее активность с Ki = 0,38 нМ, и, в отличие от метаболита 5-фторурацила фтордезоксиуридин монофосфата (FdUMP), не образует с данным ферментом и 5,10-метилентетрагидрофолатом тройной комплекс [9–11]. Последующее фосфорилирование F3dTMP приводит к образованию трифторметилдезоксиуридин-5'-трифосфата (F3dTTP), который посредством ДНК-полимеразы альфа может встраиваться в ДНК клетки на участках, обратных аденину [12].

В сравнительных предклинических экспериментах через 4 ч после введения концентрация FTD в ДНК клеточных линий HeLa и HCT 116 в несколько сотен раз превышала концентрацию 5-фторурацила и FdUrd [13, 14]. А спустя 7 ч с момента обработки концентрация FTD в ДНК была аналогична уровню тимидина и составляла 80 % введенной дозы [12]. При этом препарат преимущественно встраивается в ДНК опухолевых клеток, нежели в ДНК клеток нормальных тканей [15]. Возможно, это связано с большей активностью пиримидинового метаболического пути именно в опухоли.

Следует отметить, что ферменты, препятствующие внедрению метаболитов фторурацила в ДНК, не действуют на F3dTTP [12]. При этом на клеточных линиях рака желудка, резистентных к 5-фторурацилу, FTD демонстрировал значимую противоопухолевую активность [16]. В другом эксперименте, уже на клеточной линии рака толстой кишки, FTD показал большую цитотоксичность в сравнении с 5-фторурацилом и действовал независимо от активности процессов аутофагии, тогда как для 5-фторурацила активация процессов аутофагии обусловливала резистентность к его действию [17]. Таким образом, можно прийти к выводу о том, что механизмы резистентности к 5-фторурацилу и FTD различаются.

TPI, кроме увеличения биодоступности FTD, по-видимому, также обладает и собственной противоопухолевой активностью. Так, при ингибировании активности тимидинфосфорилазы подавляются и процессы ангиогенеза, связанные с деятельностью данного фермента, который поддерживает миграцию эндотелиальных клеток [18, 19].

Результаты I–II фаз клинических исследований

Эффективность монотерапии FTD в ранее проведенных исследованиях I фазы была минимальна и ограничивалась стабилизациями [20, 21]. В то же время в исследовании II фазы на фоне терапии FTD были

зарегистрированы 1 объективный эффект при раке толстой кишки и 8 случаев объективного эффекта при раке молочной железы [6].

Результаты исследования I фазы комбинированного препарата FTD/TPI на популяции пациентов в США были опубликованы в 2006 г. Первоначально, исходя из данных, полученных на животных моделях, дозовый режим препарата на 1 дозовом уровне составил 100 мг/м^2/сут в 1–14-й дни с перерывом в 1 нед. Однако после включения первых 2 пациентов лечение у обоих осложнилось развитием гематологической токсичности III–IV степени тяжести, в связи с чем в дальнейшем доза препарата была снижена до 50 мг/м^2/сут. Попытки увеличения дозы до 60 мг/м^2/сут также привели к развитию дозолимитирующей гематологической токсичности. Авторы пришли к выводу, что доза FTD/TPI для II фазы исследования должна составлять 50 мг/м^2/сут в режиме 1–14-й дни приема с перерывом в 1 нед. В данной работе не было зарегистрировано ни одного объективного эффекта [22]. Фармакокинетическое исследование показало, что TPI увеличивал период полужизни FTD в среднем до 1,37–1,57 ч в 1-й день и до 1,55–2,51 ч к 14-му дню, что соответствует аналогичному показателю для пероральных форм фторпиримидинов (S1, UFT). Среднее время полужизни самого TPI находилось в интервале 3,05–6,68 ч в 1-й день и 1,50–7,46 ч в 14-й день приема. Следует отметить, что средний показатель AUC для FTD к 14-му дню на всех дозовых уровнях (50, 60 и 100 мг/м^2) был значимо выше, чем в 1-й день, что говорит об аккумуляции препарата при многократном приеме, чего не наблюдалось в фармакокинетических исследованиях на животных [22]. Вероятно, это и объясняет повышение частоты гранулоцитопении в процессе терапии. Такие находки определили необходимость проведения дополнительных исследований I фазы с другим режимом приема препарата FTD/TPI.

Во 2-м исследовании I фазы изучили режим однократного приема FTD/TPI в 1–5-й и 8–12-й дни 1 раз в 28 дней. Было включено 28 пациентов с химиорефрактерным раком толстой кишки. Ни одного объективного эффекта не зарегистрировано, рекомендуемая доза для исследования II фазы составила 100 мг/м^2/сут [23].

В 3-м исследовании I фазы изучили режим однократного приема FTD/TPI в течение 5 дней 1 раз в 3 нед у пациентов с химиорефрактерным метастатическим раком толстой кишки. Рекомендуемой дозой для последующего исследования была доза 160 мг/м^2/сут. И снова ни одного объективного эффекта не зарегистрировано, медиана времени до неудачи лечения составила 50 дней [24].

В 2008 г. одной группой исследователей из США были опубликованы сразу 2 работы. В одной работе M.J. Overman и соавт. сравнили 2 группы пациентов: в 1-й группе больные принимали FTD/TPI 1 раз в день в 1–5-й и 8–12-й дни 1 раз в 4 нед, во 2-й группе – 1 раз в день в 1–5-й дни 1 раз в 3 нед. В исследование было включено 63 пациента. Максимально переносимой дозой для 1-го режима выбрана доза 100 мг/м^2/сут, для 2-го режима – 160 мг/м^2/сут. Дозолимитирующая токсичность наблюдалась при применении дозы, начиная с 70 мг/м^2/сут, и у 7 из 8 пациентов была представлена гранулоцитопенией. Последняя чаще наблюдалась в группе с 1-м режимом (63 % против 27 %). Не отмечено ни одного объективного эффекта. Независимо от режима, к последнему дню приема FTD/TPI наблюдалась аккумуляция препарата в организме, что, как объясняют авторы исследования, может быть связано с ингибирующим действием самого FTD на метаболизирующие его ферменты [25]. В другой своей работе M.J. Overman и соавт. изучили переносимость FTD/TPI в режиме приема 3 раза в день в 1–5-й и 8–12-й дни 1 раз в 4 нед. И снова в 1-й дозовой когорте (80 мг/м^2/сут) у 2 из 15 пациентов развилась дозолимитирующая токсичность, выражавшаяся слабостью и гранулоцитопенией. Переносимость лечения в дополнительной когорте пациентов с применяемой дозой 60 мг/м^2/сут в прежнем режиме приема позволила рекомендовать эту схему для дальнейшего исследования. Всего у 7 из 15 пациентов в исследовании отмечена гранулоцитопения III–IV степени тяжести. Ни одного объективного эффекта не зарегистрировано, однако отмечены длительные стабилизации у 9 из 15 пациентов, что стало наилучшим результатом среди всех ранее проведенных исследований [26].

Проведена отдельно I фаза исследования и в популяции больных раком молочной железы. В качестве рекомендуемого для изучения во II фазе признан режим 50 мг/м^2 2 раза в день в 1–5-й и 8–12-й дни 1 раз в 4 нед. Такой подход позволил достичь стабилизации заболевания более 12 нед у 7 из 19 пациенток [27].

В японской популяции пациентов в рамках исследования I фазы изучен режим приема FTD/TPI 2 раза в день в 1–5-й и 8–12-й дни 1 раз в 4 нед. В исследование был включен 21 пациент, пациенты были распределены в 5 когорт с применяемыми дозами препарата от 30 до 70 мг/м^2/сут. Именно в последней дозовой когорте использовалась максимально переносимая доза препарата – 35 мг/м^2 2 раза в день (70 мг/м^2/сут). Дозолимитирующая токсичность – лейкопения IV степени тяжести, нейтропения IV степени, тромбоцитопения IV степени – наблюдалась у 2 пациентов на фоне приема доз 30 и 70 мг/м^2/сут. Частота достижения контроля болезни составила 50 % с медианой выживаемости без прогрессирования 2,4 мес среди 18 больных химиорефрактерным метастатическим раком толстой кишки [28]. Подтверждающее исследование на североамериканской популяции пациентов было представлено в 2012 г. J.C. Bendell и соавт. включили в работу 27 пациентов с метастатическим раком толстой кишки и также пришли к выводу о том, что в режиме приема 2 раза в день в 1–5-й и 8–12-й дни 1 раз в 4 нед

рекомендуемой суточной дозой для изучения в исследованиях II фазы является доза 70 мг/м^2. На этом дозовом уровне слабость была отмечена у 63 % пациентов, тошнота – у 46 %, рвота – у 46 %, диарея – у 42 %, преимущественно I–II степени тяжести. Среди нежелательных явлений III–IV степени тяжести превалировала нейтропения – у 71 % пациентов, анемия – у 25 %. Фебрильная нейтропения зарегистрирована только у 2 пациентов. При этом стабилизация болезни, длящаяся более 6 нед, отмечена у 70 % больных при медианах выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости 5,3 и 7,5 мес соответственно [29, 30].

Именно результаты последних 2 исследований легли в основу дальнейшего изучения препарата, а режим приема FTD/TPI 35 мг/м^2 2 раза в день в 1–5-й и 8–12-й дни 1 раз в 4 нед стал стандартом терапии. Применение данного режима в рандомизированном исследовании II фазы у 169 пациентов с метастатическим раком толстой кишки с резистентностью или непереносимостью оксалиплатина, иринотекана и фторпиримидинов в сравнении с плацебо (2:1) обеспечило достижение медианы общей выживаемости 9 мес в группе FTD/TPI против 6,6 мес в группе плацебо (отношение рисков (ОР) 0,56; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,39–0,81; p = 0,0011), а медианы выживаемости без прогрессирования – 2 и 1 мес соответственно (ОР 0,41; 95 % ДИ 0,28–0,59; p <0,0001). В группе FTD/TPI у 1 пациента был зарегистрирован объективный ответ; контроль болезни отмечен у 43 % пациентов против 11 % в группе плацебо. Авторам не удалось выделить клинические, морфологические и молекулярно-генетические предикторы эффективности FTD/TPI. Среди нежелательных явлений III–IV степени тяжести в группе исследуемой терапии превалировали нейтропения (50 %), лейкопения (28 %), анемия (17 %), слабость (6 %), диарея (6 %). Серьезные нежелательные явления зарегистрированы у 19 % пациентов в группе FTP/TPI и в 9 % случаев в группе плацебо. Редукция дозы препарата потребовалась 20 % больных, дополнительный перерыв в лечении (в среднем в течение 7 дней) – 31 %. После прогрессирования последующая линия терапии была назначена 46 % пациентов как после FTD/TPI, так и после плацебо. Иными словами, прием препарата не уменьшал число пациентов, которым возможно будет назначить системное лечение в будущем [31].

К настоящему времени изучена и растворимая форма препарата FTD/TPI для перорального приема. И хотя нижняя граница 90 % ДИ для отношения геометрической средней C_{max} FTD была несколько ниже 80 %, биодоступность раствора FTD/TPI для приема внутрь и биодоступность таблетированной формы признаны схожими [32].

В отдельной работе показано отсутствие значимых различий в фармакокинетических параметрах препарата FTD/TPI в китайской популяции пациентов в сравнении с данными из США и Японии [33], что доказывает отсутствие необходимости повторения подобных исследований, например, в популяции больных РФ. Однако исследования продолжают проводиться в отдельных субпопуляциях пациентов (например, с нарушениями функций почек и печени).

Известно, что экскреция с мочой FTD составляет 1–8 %, а TPI – до 20 % препарата [28]. В 2019 г. были опубликованы результаты фармакокинетического анализа приема FTD/TPI в когорте пациентов с нарушением функции печени: 8 больных с нормальной функцией, 10 пациентов с незначительной дисфункцией (уровень общего билирубина от 1 до 1,5 нормы, уровень аспартатаминотрансферазы выше нормы) и 6 пациентов с умеренным нарушением функции органа (уровень общего билирубина от 1,5 до 3 норм при любом уровне аспартатаминотрансферазы). В группе с умеренным нарушением функции печени у 5 из 6 пациентов отмечено повышение уровня билирубина, соответствующее III–IV степени. При легкой и умеренной степени печеночной недостаточности отмечалось снижение AUC FTD на 18–22 %, а прекращение терапии в связи с токсичностью имело место у 83,3 % пациентов. Не отмечено изменений фармакокинетики TPI в зависимости от функции печени. Авторы пришли к выводу о том, что уже при умеренном нарушении функции печени не следует принимать FTD/TPI [34]. В исследовании RECOURSE у 33 % пациентов отмечалось нарушение функции почек легкой степени (клиренс креатинина 60–89 мл/мин) или средней степени тяжести (клиренс креатинина 30–59 мл/мин). Авторы отметили необходимость более частого мониторинга анализов крови в данной субпопуляции больных, так как отмечен повышенный риск развития нежелательных явлений III–IV степени тяжести и чаще приходилось снижать дозу препарата или выполнять отсрочку начала очередного курса лечения. Исследователи не рекомендовали принимать FTD/TPI при клиренсе креатинина <30 мл/мин, хотя такие пациенты в исследование и не включались [35]. В рутинной клинической же практике применение FTD/TPI при легкой (клиренс креатинина ≤90 мл/мин) и умеренной (клиренс креатинина 60–89 мл/мин) почечной недостаточности и легкой степени (уровень общего билирубина <1,5 нормы или повышение уровня аспартатаминотрансферазы) печеночной недостаточности признано возможным и не было ассоциировано с ухудшением переносимости лечения [35].

Исследования III фазы и пострегистрационные исследования

В проспективном рандомизированном исследовании III фазы RECOURSE в сравнении с плацебо и наилучшей поддерживающей терапией у химиорефрактерных больных (после оксалиплатина, иринотекана,

фторпиримидина, анти-VEGF и анти-EGFR препаратов при отсутствии мутаций в последнем случае) метастатическим раком толстой кишки применение нового химиопрепарата увеличило медиану продолжительности жизни с 5,2 до 7,2 мес (ОР 0,69; p <0,0001), а однолетнюю общую выживаемость – с 16,6 до 27,3 %. При этом популяция больных, включенных в исследование, отличалась значимой предлеченностью – 60 % пациентов проведено 4 и более линий системной терапии, у 18 % проведены только 2 линии предшествующего лечения [36]. Отдельно выполнен анализ в зависимости от региона проживания пациентов. И хотя медиана общей выживаемости была выше среди пациентов из Японии, наибольшее снижение риска смерти в сравнении с плацебо зарегистрировано для больных из США, Европы, а затем уже из Японии: ОР 0,56 (95 % ДИ 0,34–0,94), ОР 0,62 (95 % ДИ 0,48–0,80) и ОР 0,75 (95 % ДИ 0,57–1,00) соответственно. Аналогичные тенденции были получены и в отношении выживаемости без прогрессирования. При этом в японской популяции пациентов чаще встречалась анемия III–IV степени тяжести (14,1 % против 13 % в США и 23 % в Европе), но реже нейтропения (31,3 % против 29,3 и 1,7 % соответственно) [37]. Наиболее часто же среди всех пациентов встречались, как и ожидалось, гематологические нежелательные явления III–IV степени тяжести: нейтропения (38 % против 0 % в группе плацебо), фебрильная нейтропения (4 % против 0 %), анемия (18 % против 3 %) и тромбоцитопения (5 % против <1 %); среди негематологических осложнений – диарея (3 % против <1 %), тошнота (2 % против 1 %), рвота (2 % против <1 %). Медиана времени до надира (максимального падения) на 1 курсе составила 28 (17–31) дней для нейтропении III–IV степени тяжести, 22 (9–39) дня для анемии III–IV степени, 18 (9–33) дней для тромбоцитопении III–IV степени. Если взять весь период лечения, то медиана времени до надира для нейтропении составила 63 (17–446) дня, для анемии – 69 (9–442) дней, для тромбоцитопении – 92 (9–338) дня [38]. Анализ динамики функционального статуса пациентов по шкале ECOG и нежелательных явлений позволил прийти к заключению, что проведение терапии препаратом FTD/TPI не влияет на данные параметры в сравнении с плацебо [39]. А при анализе выживаемости без симптомов болезни или осложнений применение FTD/TPI значимо выигрывало у плацебо (5,48 мес против 3,98 мес) [40]. Однако у предлеченной популяции пациентов на момент начала терапии FTD/TPI в рутинной клинической практике качество жизни может быть уже снижено независимо от функционального статуса (ECOG 0/1) [41]. И даже в таких условиях само лечение FTD/TPI в обычной клинической практике не ухудшало качество жизни пациентов – оно поддерживалось на уровне, соответствующем таковому на момент начала терапии, за исключением потери аппетита среди пациентов в возрасте ≥65 лет и в группе пациентов со статусом ECOG 0 к 5-му курсу терапии [42].

Еще одно рандомизированное плацебоконтролируемое исследование III фазы TERRA проведено отдельно на азиатской популяции пациентов с аналогичными критериями включения. Основным отличием от исследования RECOURCE было то, что разрешалось включать пациентов, даже если они ранее не получали таргетных препаратов (анти-VEGF или анти-EGFR). В исследование было набрано 406 больных, и только 46 % из них получили анти-VEGR или анти-EGFR таргетную терапию. Применение FTD/TPI значимо снизило риск смерти в сравнении с плацебо (ОР 0,79; 95 % ДИ 0,62–0,99; p = 0,035), при этом медиана общей выживаемости составила 7,8 мес (95 % ДИ 7,1–8,8) в группе FTD/TPI и 7,1 мес (95 % ДИ 5,9–8,2) в группе плацебо. Аналогично улучшились и показатели выживаемости без прогрессирования: 2 мес (95 % ДИ 1,9–2,8) против 1,8 мес (95 % ДИ 1,9–2,2) соответственно (ОР 0,43; 95 % ДИ 0,34–0,54; p = 0,001). Частота объективных эффектов в группе FTD/TPI составила 1,1 %, а контроль болезни – 44,1 % против 14,6 % в группе плацебо (p = 0,001). В группе исследуемой терапии среднее число курсов составило 3,5; редукция дозы зарегистрирована у 8,5 % пациентов, отсрочка начала очередного курса на 4 и более дней – у 33,2 %. Прекращение лечения в связи с токсичностью отмечено у 10 % пациентов в группе FTD/TPI и у 9,6 % в группе плацебо, а частота развития нежелательных явлений составила 90 и 51,9 % соответственно. Частота серьезных нежелательных явлений не различалась между исследуемым препаратом и плацебо (23,2 % против 23,7 %). Среди осложнений III–IV степени тяжести лидировали нейтропения (33,2 %) и анемия (17,7 %) [43].

После регистрации препарата для применения в клинической практике в мире в большом числе стран были инициированы программы раннего доступа и постмаркетинговые исследования. Результаты этих работ приведены в таблице. Все они показывают схожие данные. В качестве примера приведем результаты нескольких из них из разных регионов планеты.

Так, в США в программе расширенного доступа к FTD/TPI приняло участие 549 пациентов с метастатическим раком толстой кишки, которым проведено 2 и более линий системной терапии. Медиана времени до прекращения лечения составила 2,7 мес (95 % ДИ 2,5–2,8) и не зависела от возраста больных. Только у 4 % пациентов лечение было прекращено в связи с токсичностью. При этом данный показатель среди пожилых пациентов (≥65 лет) также не был высоким и составил 2,9 %. Медиана длительности терапии составила 9,7 (0–61) нед и не различалась в зависимости от возраста. Во всей группе пациентов частота нежелательных явлений составила 76 % (в группе ≥65 лет – 76,1 %), из них III–IV степени тяжести – 43 %,

Результаты пострегистрационных и наблюдательных исследований, включавших более 40 пациентов
Results of post-registration and observational studies that included more than 40 patients

Исследование Study	Число пациентов Number of patients	Медиана выживаемости без прогрессирования, мес Median progression-free survival, months	Медиана общей выживаемости, мес Median overall survival, months	Нежелательные явления (все), % Adverse events (all), %	Нежелательные явления III–IV степени тяжести, % Grade III–IV adverse events, %
T. Iveson et al. [44]	194	1,8	–	55,0	–
R.J. Mayer et al. [45]	549	2,7 (мПТ) 2.7 (mDT)	–	76,0	43,0
S. Kasper et al. [46]	226	–	–	45,5	–
H.H. Samawi et al. [47]	717	2,5	–	–	–
M. Kimura et al. [48]	84	–	6,2 (≥75 лет) 5,5 (<75 лет) 6.2 (≥75 years) 5.5 (<75 years)	96,6	–
J.J. M. Kwakman et al. [50]	136	2,1	5,4	76,0	44,0
C. Cremolini et al. [51]	341	2,4	6,2	–	47,0
A.F. F. Montes et al. [54]	160	2,75	7,64	–	–
C. Carriles et al. [55]	84	2,62	8,3	95,2	45,2
M. Unseld et al. [56]	49	2,8	15,9	–	–
V. Sforza et al. [57]	43	2,8	6,6	–	–
T. Masuishi et al. [58]	50	2,1	6,5	–	–
D. Kotani et al. [59]	55	2,0	5,3	–	–
T. Moriwaki et al. [60]	327	2,1	7,4	–	39
S. Arita et al. [61]	43	2,5	7,6	–	–
C. O'Brien et al. [62]	78	–	6,6	–	–
C. Coutzac et al. [63]	178	2,4	6,6	–	–
C. Stavraka et al. [64]	236	3,3	7,6	–	–
A.K. Patel et al. [65]	126	2,9	–	–	–
P. Grell et al. [66]	160	3,2	10,2	–	–
T. Kawakami et al. [67]	1770	2,7 (мВДНЛ) 2.7 (mTTF)	8,1	–	–
A. Falcone et al.	462	2,8	–	–	–

Примечание. *мПТ – медиана продолжительности терапии, мВДНЛ – медиана времени до неудачи лечения.*
Note. *mDT – median duration of therapy; mTTF – median time to treatment failure.*

в группе пожилых – 75,6 и 44,2 % соответственно. Нежелательные явления не отличались ни по частоте, ни по спектру токсических реакций от таковых у пациентов моложе 65 лет [45].

В Германии удалось включить в наблюдательное исследование 226 пациентов из 118 клиник. Токсичность лечения FTD/TPI отмечена у 45,5 % пациентов, в результате чего терапия была прекращена у 9,2 %. Авторы отмечают, что среди 12 пациентов со статусом ECOG ≥2 у 3 пациентов лечение было прекращено в связи с осложнениями. Среднее число курсов лечения составило 2,5. В отличие от исследования RECOURSE, в Германии реже описывались гематологические нежелательные явления: нейтропения – у 7,5 % пациентов, анемия – у 5,9 %. Данных по выживаемости авторам не удалось собрать [46].

Одно из наиболее крупных наблюдательных исследований было проведено в Канаде и включило данные 717 больных химиорефрактерным метастатическим раком толстой кишки. Медиана длительности терапии

составила 77 дней (IQR 43–106 дней). Медиана стартовой дозы составила 60 мг/м^2/сут. Лечение было прекращено в связи с токсичностью у 4,4 % пациентов; у 28 % в процессе терапии была дополнительно снижена доза, начало курса откладывалось у 17 % пациентов [47].

M. Kimura и соавт. ретроспективно провели анализ результатов лечения FTD/TPI 84 больных метастатическим раком толстой кишки. Особенностью популяции пациентов был их средний возраст – 76 лет. Медианы общей выживаемости в группе старше 75 лет и моложе статистически значимо не различались (187 (60–670) и 164 (37–805) дня; p = 0,089). Нежелательные явления, явившиеся причиной прекращения лечения, развились у 10,1 % пациентов. Побочные явления зарегистрированы у 96,6 %, преимущественно нейтропения [48]. Возможным объяснением данных находок может являться сниженная функция почек у лиц старшей возрастной группы. Ранее F. Yasue и соавт. показали, что при клиренсе креатинина ≤57,1 мл/мин нейтропения III–IV степени тяжести на фоне терапии FTD/TPI встречается чаще [49].

В Нидерландах 136 пациентам был назначен FTD/TPI, при этом у 12,9 % отмечался статус ECOG 2. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 2,1 мес (95 % ДИ 1,8–2,3), общей выживаемости – 5,4 мес (95 % ДИ 4,0–6,9). Среди пациентов со статусом ECOG 2 медиана общей выживаемости составила 3,2 мес. Наиболее частыми осложнениями III–IV степени тяжести явились нейтропения (44 %), анемия (7,5 %), астения (7,5 %). Среди прогностических факторов, негативно влияющих на общую выживаемость, исследователи отметили статус ECOG 2, мутацию в гене *KRAS*, лейкоцитоз, повышенные уровни лактатдегидрогеназы и щелочной фосфатазы [50].

Опыт применения препарата FTD/TPI в Италии был компилирован в работе C. Cremolini и соавт. и включил данные 241 пациента. Авторы получили сравнимые с другими исследованиями показатели медианы выживаемости без прогрессирования (2,4 мес) и общей выживаемости (6,2 мес). При этом 6-месячная выживаемость без прогрессирования составила 19 %. Функциональный статус ECOG 0, уровень лактатдегидрогеназы в пределах нормы, время с момента диагностирования метастатической болезни >18 мес являлись факторами благоприятного прогноза в отношении отсутствия прогрессирования в течение 6 мес. В среднем было проведено 2 курса терапии (1–14). Только в 3 % случаев лечение было прекращено в связи с осложнениями. У 40 % пациентов лечение было отложено в связи с нежелательными явлениями хотя бы на 1 из курсов; редукция дозы проведена у 18 % больных. У 47 % развились токсические реакции III–IV степени (нейтропения – у 46 %, анемия – у 10 %, слабость – у 9 %) [51]. Аналогичные данные по переносимости были озвучены и для популяции из 538 больных в Испании, при этом 56 % пациентов завершили 3–4 курса лечения [52]. В расширенной программе доступа к препарату FTD/TPI, которая включала наряду с Европой страны Южной Америки и Австралию, среди 879 пациентов 83 % больных проведено 2 курса, и 20,9 % – 3–4 курса терапии [53].

Таким образом, накоплен большой мировой опыт по применению препарата FTD/TPI при метастатическом раке толстой кишки, доказывающий переносимость лечения и схожую эффективность монотерапии вне зависимости от региона.

В качестве перехода к следующему разделу обзора по возможности комбинирования FTD/TPI с другими противоопухолевыми препаратами можем привести результаты метаанализа исследований, посвященных изучению кардиотоксичности FTD/TPI. В данной работе было изучено 869 публикаций и показано отсутствие увеличения риска инфаркта миокарда (отношение шансов (ОШ) 1,97; 95 % ДИ 0,22–17,89), артериальной гипертензии (ОШ 0,73; 95 % ДИ 0,37–1,44), аритмий (ОШ 1,51; 95 % ДИ 0,30–7,56), остановки сердца (ОШ 0,83; 95 % ДИ 0,11–6,32) или синкопального состояния (ОШ 1,50; 95 % ДИ 0,06–37,14) в сравнении с плацебо [69]. Данный факт является еще одним положением, по которому данный препарат отличается от фторпиримидинов и в связи с этим интересен в плане замены последних в комбинациях при развитии кардиотоксичности.

Применение FTD/TPI в комбинациях с другими препаратами

Одним из наиболее часто применяемых в комбинациях таргетных препаратов при раке толстой кишки является бевацизумаб. По данным предклинических экспериментов, комбинация FTD/TPI с бевацизумабом продемонстрировала синергетический эффект на моделях рака толстой кишки [70]. В 2017 г. были опубликованы результаты исследования I/II фазы C-TASK FORCE по применению данной комбинации у пациентов с химиорефрактерным колоректальным раком: был достигнут показатель 16-недельной выживаемости без прогрессирования на уровне 42,9 %. При этом наиболее часто регистрируемыми нежелательными явлениями III–IV степени тяжести были нейтропения (72 %), лейкопения (44 %), анемия (16 %) и тромбоцитопения (12 %). Дозы препаратов, рекомендованных для последующего исследования, были стандартными: бевацизумаб 5 мг/м^2 внутривенно капельно 1 день 1 раз в 2 нед, FTD/TPI 35 мг/м^2 2 раза в день в 1–5-й и 8–12-й дни 1 раз в 28 дней [71].

Ретроспективное сравнение эффективности комбинации FTD/TPI и бевацизумаба и монотерапии FTD/TPI было в пользу режима с препаратом моноклональных антител: медиана выживаемости без прогрессирования составила 3,7 мес против 2,2 мес (ОР 0,69; 95 % ДИ 0,48–0,99), а общей выживаемости – 8,6 мес

против 8 мес (ОР 0,74; 95 % ДИ 0,48–1,14). Однако частота объективных эффектов не различалась (5 % против 1,5 % соответственно) [72]. Аналогичные данные в пользу применения комбинации были получены и еще в нескольких работах [73–75], в том числе и у пациентов старше 70 лет, среди которых контроль болезни был достигнут у 86,5 % [76].

Полученные находки позволили инициировать сравнительное рандомизированное исследование II фазы по сравнению FTD/TPI с бевацизумабом и без него в 3-й и последующих линиях лечения. Авторы работы из Дании включили 93 пациента. Модификация дозы FTD/TPI потребовалась 12 % больных в группе монотерапии и 37 % в группе комбинации. Основной причиной редукции дозы явилась гематологическая токсичность. При этом частота серьезных нежелательных явлений в сравниваемых группах не различалась и составила 45 % при монотерапии и 41 % в группе с 2 препаратами. Отсрочка начала хотя бы 1 курса лечения была зарегистрирована у 11 % пациентов в группе монотерапии и в 13 % случаев в группе бевацизумаба. Медиана выживаемости без прогрессирования в группе монотерапии составила 2,6 мес против 4,6 мес в группе комбинации (ОР 0,45; 95 % ДИ 0,29–0,72; $p = 0{,}001$), а общей выживаемости – 6,7 мес против 9,4 мес соответственно (ОР 0,55; 95 % ДИ 0,32–0,94; $p = 0{,}028$) [77].

Части пациентов в 1-й линии невозможно назначить оксалиплатин или иринотекан в полной дозе, и им в большинстве случаев проводится терапия комбинацией капецитабина и бевацизумаба. В связи с этим было проведено рандомизированное несравнительное исследование II фазы TASCO1 по оценке эффективности и переносимости данного стандартного режима и схемы FTD/TPI с бевацизумабом в описанной сложной популяции пациентов. Медиана выживаемости без прогрессирования в группе капецитабина составила 7,8 мес, а в группе FTD/TPI – 9,2 мес. Среди осложнений III–IV степени в группе FTD/TPI превалировали нейтропения (46,8 % против 5,2 %), анемия (10,4 % против 0 %), артериальная гипертензия (13 % против 1,3 %), тогда как в группе с капецитабином – ладонно-подошвенный синдром (11,8 % против 0 %) и диарея (7,9 % против 1,3 %) [78]. При этом, несмотря на различия в частоте нежелательных явлений, качество жизни пациентов по шкале общего здоровья значимо не различалось между сравниваемыми режимами. Не отмечено значимых различий и по большинству отдельных шкал между FTD/TPI и капецитабином, за исключением потери волос, нарушения вкуса и тревожности (в пользу капецитабина) и состояния кожных покровов и сухости во рту (в пользу FTD/TPI) [79]. В настоящее время ведется набор в исследование TASCO6 – рандомизированное исследование III фазы по сравнению режимов капецитабина и бевацизумаба и FTD/TPI и бевацизумаба в 1-й линии у пациентов с метастатическим раком толстой кишки, которым невозможно назначить полные дозы оксалиплатина и иринотекана [80]. Но уже сейчас для химиорефрактерных больных есть данные о преимуществах комбинации FTD/TPI и бевацизумаба.

Как и с бевацизумабом, комбинация FTD/TPI с препаратом анти-EGFR антител (панитумумабом) показала синергетический противоопухолевый эффект на предклинических моделях рака толстой кишки [81]. А уже в клиническом исследовании I/II фазы комбинации панитумумаба и FTD/TPI на выборке из 56 пациентов с химиорефрактерным метастатическим колоректальным раком с диким типом генов *RAS,* не получавших анти-EGFR антитела (APOLLON), была доказана возможность применять стандартные дозы обоих препаратов. При этом достигнут клинически значимый показатель 6-месячной выживаемости без прогрессирования в 33,3 % при медиане данного критерия эффективности в 6,5 мес. Частота объективных эффектов составила 37 %, контроль болезни достигнут у 81,4 % пациентов. Как и в других работах, среди осложнений III–IV степени тяжести регистрировались нейтропения (47,3 %), фебрильная нейтропения (10,9 %), стоматит (9,1 %), акнеформная сыпь (9,1 %), слабость (3,6 %), гипомагниемия (3,6 %) [82]. В настоящее время проходит клиническое исследование II фазы по применению комбинации FTD/TPI и цетуксимаба у пациентов с химиорефрактерным раком толстой кишки.

Еще одним ингибитором EGFR, только уже тирозинкиназным, является препарат эрлотиниб. Хотя на клеточных линиях рака толстой кишки и показан синергетический эффект FTD/TPI и эрлотиниба даже при наличии мутации в гене *KRAS*, данная активность комбинации была отмечена только при гиперэкспрессии EGFR на опухолевых клетках [83]. Возможно, поэтому не зарегистрировано ни одного клинического исследования данной комбинации.

Была изученная переносимость и предварительная эффективность комбинации FTD/TPI и регорафениба в исследовании I фазы REMETY. Авторы отметили, что режим переносим при применении регорафениба в дозе 120 мг/сут в 2–22-й дни, а FTD/TPI в дозе 25 мг/м^2 2 раза в 1–5-й и 8–12-й дни 1 раз в 28 дней. При этом все случаи дозолимитирующей токсичности были ограничены артериальной гипертензией. Объективных эффектов не было зарегистрировано, но контроль болезни достигнут у 58,3 % пациентов, что несколько выше данных регистрационных исследований для монотерапии обоими препаратами [84]. Комбинация с другим мультитаргетным тирозинкиназным ингибитором нинтеданибом, показав противоопухолевую активность на ксенографтных моделях рака толстой кишки [85], в I фазе клинических исследований продемонстрировала приемлемую токсичность (нейтропения III–IV степени у 67 % пациентов,

анемия III–IV степени у 33 %, повышение уровня трансаминаз печени у 22 % пациентов) при применении стандартной дозы FTD/TPI и 150–200 мг нинтеданиба 2 раза в день ежедневно. Контроль болезни был достигнут у всех включенных в исследование пациентов, а уменьшение в размерах опухоли зарегистрировано у 89 % [86]. В настоящее время продолжается 2-я часть данной работы.

O.H. Temmink и соавт. показали на клеточных линиях рака толстой кишки, что FTD потенцирует образование оксалиплатин-индуцированных аддуктов к цепи ДНК, что усиливает цитотоксическое действие оксалиплатина [87]. Настораживала потенциальная возможность усиления гематологической токсичности при применении данной комбинации у людей. С целью минимизации данной токсичности в исследовании I фазы изучалась комбинация FTD/TPI в режиме приема 2 раза в день в течение 5 дней с последующим 9-дневным перерывом в комбинации с оксалиплатином в режиме введения 1 раз в 2 нед на различных дозовых когортах. Исследователи определили максимально переносимые дозы препаратов в комбинации: для оксалиплатина – 85 мг/м^2 в день, а для FTD/TPI – 35 мг/м^2 2 раза в день. Дозолимитирующая токсичность практически всегда проявлялась фебрильной нейтропенией (у 3 из 24 пациентов), а нежелательные явления любой степени тяжести, связанные с исследуемой терапией, были выявлены у 93 % пациентов. Применение данной комбинации позволило достичь в 1 (7,1 %) случае объективного эффекта и еще в 7 (50 %) – стабилизации заболевания среди 14 пациентов, у которых возможно было оценить эффективность [88].

Предшествующая обработка клеточных линий рака толстой кишки FTD увеличивала цитотоксичность метаболита иринотекана SN38 [89]. Эти находки подтвердились и на ксенографтных моделях колоректальной аденокарциномы [90]. Изучение переносимости комбинации иринотекана и препарата FTD/TPI на японской популяции из 10 пациентов в рамках I фазы исследования определило следующий дозовый режим, рекомендуемый для дальнейших исследований: иринотекан 150 мг/м^2 1 раз в 2 нед, FTD/TPI 25 мг/м^2 2 раза в день в 1–5-й дни 1 раз в 2 нед. У всех пациентов зарегистрирована токсичность III–IV степени преимущественного гематологического профиля. В то же время у 2 (22 %) пациентов отмечен объективный эффект, а контроль болезни – у 55,6 % [91]. В исследовании на популяции 50 пациентов с опухолями органов желудочно-кишечного тракта в США изучили переносимость режима иринотекана, FTD/TPI и бевацизумаба. В расширенной фазе исследования, в которую включали больных только раком толстой кишки (60 % пациентов проведено ≥4 линий терапии) и оценивали максимально переносимый дозовый режим (иринотекан 180 мг/м^2 1 день, FTD/TPI 25 мг/м^2 2 раза в день в 1–5-й дни, бевацизумаб 5 мг/кг 1 день 1 раз в 2 нед), у 83 % пациентов отмечены осложнения III–IV степени тяжести, преимущественно нейтропения, лейкопения, диарея. При этом у 12 % больных зарегистрирован объективный эффект, а еще у 67 % – стабилизация, которая длилась >4 мес; медиана выживаемости без прогрессирования составила 7,9 мес [92].

Комбинация FTD/TPI с доцетакселом хоть изучалась и показала противоопухолевую активность на клеточных линиях рака толстой кишки человека [93], однако в клинических исследованиях изучается при раке желудка, и мы на ней в этом обзоре останавливаться не будем, но можем коснуться результатов исследования комбинации FTD/TPI и радиоэмболизации микросферами с изотопом ^{90}Y у пациентов с химиорефрактерными метастазами рака толстой кишки в печени. В данное исследование было включено 14 больных. Авторы показали безопасность применения стандартной дозы FTD/TPI в процессе эмболизации. Среди серьезных нежелательных явлений отмечены нейтропения (44 %), анемия (23 %) и тромбоцитопения (8 %). Контроль болезни по очагам в печени был достигнут у 100 % пациентов [94]. Учитывая полученные данные о возможности применения FTD/TPI с радиотерапией, инициировано исследование по применению FTD/TPI в качестве компонента химиолучевой терапии при местно-распространенном раке прямой кишки [95].

Комбинации FTD/TPI с ингибиторами иммунных контрольных точек также были изучены, тем более что иммунотерапия у большинства больных метастатическим раком толстой кишки (с микросателлитно-стабильным фенотипом) оказалась неэффективной. И, как и для большинства аналогичных комбинаций, в исследованиях *in vivo* на моделях колоректальной аденокарциномы отмечены выраженное торможение роста образования и увеличение степени инфильтрации опухоли CD8$^+$-лимфоцитами, а количество CD4$^+$-лимфоцитов снижалось [96]. Особенно данный синергетический эффект наблюдался при добавлении к комбинации оксалиплатина [97]. Это послужило предпосылкой к проведению клинического исследования II фазы по изучению эффективности комбинации FTD/TPI и ниволумаба у больных метастатическим микросателлитно-стабильным раком толстой кишки, которым проведено не менее 2 линий терапии. Результаты исследования считались бы положительными, если б у 2 из 15 пациентов был зарегистрирован объективный эффект. На 1-м этапе авторы работы показали возможность безопасного применения стандартных доз обоих препаратов в схеме, без новых сигналов о переносимости лечения. Однако ни у одного из включенных пациентов не был достигнут объективный эффект, а медиана выживаемости без прогрессирования составила 2,8 мес [98]. В исследование R. Bordonaro и соавт. включали пациентов при прогрессировании после 1-й линии терапии и проводили лечение по схеме FTD/TPI с оксалиплатином, но

в 1-й группе добавляли бевацизумаб, а во 2-й – ниволумаб. Частота объективных эффектов в 1-й и 2-й группе составила 13 и 8 %, а частота контроля болезни – 91 и 67 % соответственно, в связи с чем набор пациентов в когорту пациентов с ниволумабом был досрочно прекращен. Медианы продолжительности жизни не различались и составили 6,9 и 6,5 мес соответственно [99]. Полученные результаты в очередной раз подтвердили неэффективность применения иммунотерапии при опухолях толстой кишки с микросателлитно-стабильным фенотипом.

И если вопрос по комбинациям препарата FTD/TPI с другими противоопухолевыми средствами приближается к клинической практике, то данные по предикторам и факторам прогноза при применении FTD/TPI пока ограничены научной литературой.

Предикторы эффективности и прогноза

Наиболее часто в качестве предиктора эффективности препарата FTD/TPI выступает развитие нейтропении III–IV степени тяжести на ранних этапах лечения. В 3 нерандомизированных исследованиях показана данная зависимость [54, 100, 101]. В исследовании RECOURSE также была отмечена ассоциация между ранним развитием нейтропении III–IV степени тяжести и улучшением показателей общей выживаемости: 16,4 мес против 9,7 мес при нейтропении I степени тяжести [102]. Причина такой взаимосвязи до конца не известна; возможно, это связано с ранней редукцией дозы препарата и проведением большего числа курсов терапии. И пока также непонятно, как это имплементировать в клиническую практику.

В качестве прогностических факторов в исследовании RECORSE также выделены время с момента выявления метастазов в органах, функциональный статус пациентов и число органов с метастазами [35]. Выделенные на основании данного анализа прогностические группы хорошего (индолентное течение болезни и небольшая распространенность) и неблагоприятного прогноза показали значимые различия в выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости независимо от возраста пациента, статуса по шкале ECOG, мутационных характеристик опухоли и наличия метастазов в печени. Отсутствие метастазов в печени явилось наиболее значимым благоприятным фактором в процессе терапии FTD/TPI: медианы общей выживаемости составили 16,4 мес против 7,6 мес соответственно [103]. В исследовании A. Tanaka и соавт. получены перекликающиеся с исследованием RECOURSE результаты: низкий функциональный статус, время с момента диагностирования метастатической болезни ≤18 мес, предшествующая линии химиотерапии с длительностью периода без прогрессирования ≥2 мес – все эти признаки были ассоциированы с минимальными показателями выживаемости в процессе терапии FTD/TPI [104].

A.F. Montes и соавт. не подтвердили полученные результаты в 2 предыдущих работах. Исследователи также разделили 160 пациентов, которым проводилась терапия FTD/TPI, на группу хорошего прогноза (1–2 органа, пораженные метастазами, и время с момента выявления метастазов до начала лечения FTD/TPI >18 мес) и группу неблагоприятного прогноза. Пациенты группы неблагоприятного прогноза были моложе, среди них чаще отмечалось поражение метастазами печени и реже выполнялось удаление первичной опухоли в анамнезе; по другим признакам, в том числе и по статусу по шкале ECOG, группы не различались. Несмотря на это, медиана выживаемости без прогрессирования в группе неблагоприятного прогноза не отличалась от таковой в группе хорошего прогноза (2,33 мес против 2,64 мес, $p = 0,311$), а медиана общей выживаемости составила 6,75 и 8,23 мес соответственно [105].

В некоторых исследованиях в качестве негативных прогностических факторов в отношении выживаемости во время приема FTD/TPI указываются, наряду с функциональным статусом, мутационный статус гена *KRAS*, лейкоцитоз, повышенные уровни лактатдегидрогеназы и щелочной фосфатазы [50], в других – высокое значение маркеров воспаления (нейтрофильно-лимфоцитарного, тромбоцитарно-лимфоцитарного и лимфоцитарно-моноцитарного отношения), в том числе и при применении комбинации FTD/TPI с бевацизумабом [106, 107].

Перечисленные факторы лишь определяли прогноз и не являлись предикторами эффективности терапии, так как ассоциируются с короткой продолжительностью жизни не только для FTD/TPI, но и регорафениба. Так, к примеру, в исследовании T. Masuishi и соавт. риск ранней смерти пациента (в течение 12 нед) в группе больных, которым проводилась терапия регорафенибом или FTD/TPI, был выше при низком уровне альбумина (ОР 2,31; $p < 0,0001$) на момент начала терапии, высоком уровне С-реактивного белка (ОР 2,31; $p < 0,0001$), периоде с момента диагностирования метастазов <18 мес (ОР 1,77; $p = 0,002$), низком функциональном статусе по шкале ECOG (1–2) (ОР 1,77; $p = 0,0074$). Авторы пришли к выводу, что если есть все перечисленные признаки у пациента, то ему не следует назначать противоопухолевую терапию перечисленными препаратами [108].

Таким образом, трудно рекомендовать к рутинному применению клинические предикторы эффективности препарата FTD/TPI, однако можно руководствоваться в своей повседневной практике общеклиническими факторами неблагоприятного прогноза и короткой продолжительности жизни.

Сравнение FTD/TPI и регорафениба при раке толстой кишки

Учитывая наличие 2 терапевтических опций по сходным показаниям (FTD/TPI и регорафениба),

перед клиницистами всегда стоит вопрос, что эффективнее и менее токсично и что лучше применять на 1-м этапе.

В проспективном нерандомизированном исследовании AGEO проведен анализ результатов лечения 237 больных химиорефрактерным метастатическим раком толстой кишки, 75 % из которых принимали FTD/TPI, а 25 % – регорафениб. Среднее число предшествующих линий терапии составило 2,5 (1–7), у 77 % пациентов был статус ECOG 0–1. Пациенты, которым назначался FTD/TPI, были значимо старше (68 лет против 63 лет), с большим числом органов, пораженных метастазами (>3 пораженных органов – у 44 и 30 %). Снижение дозы в связи с токсичностью выполнено у 44 % пациентов в группе регорафениба и 27 % пациентов в группе FTD/TPI ($p = 0,008$). При этом медианы выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости не различались между FTD/TPI и тирозинкиназным ингибитором: 2,4 мес против 2,2 мес и 6,6 мес против 6,2 мес соответственно. После выделения из данной базы 46 пар пациентов со сходным числом органов с метастазами и состоянием первичной опухоли в группе FTD/TPI была отмечена более длительная медиана выживаемости без прогрессирования – 2,8 мес против 2 мес при применении регорафениба ($p = 0,048$), но медианы общей выживаемости статистически значимо между препаратами не различались (9,5 мес против 6,8 мес, $p = 0,17$) [63].

Провести градацию между тем, какой препарат назначать пациенту, а какой нет, практически невозможно. Об этом свидетельствуют результаты метаанализа 8 исследований по сравнению эффективности и переносимости регорафениба, фрекьюнтиниба, нинтеданиба и FTD/TPI в 3-й линии терапии метастатического рака толстой кишки. Авторы метаанализа показали, что применение регорафениба ассоциировано с улучшением общей выживаемости в сравнении с нинтеданибом (ОР 0,66; 96 % ДИ 0,45–0,95; $p = 0,02$), но не с фрекьюнтинибом (ОР 1,01; 95 % ДИ 0,67–1,52; $p = 0,94$) и с FTD/TPI (ОР 0,97; 95 % ДИ 0,68–1,38; $p = 0,88$). Анализ безопасности показал, что относительный риск нежелательных явлений был ниже при применении регорафениба в сравнении с фрекьюнтинибом, и был схожим в сравнении с нинтеданибом и FTD/TPI [109].

Ретроспективное сравнение выборок пациентов, которым проводилась терапия регорафенибом или FTD/TPI, при уравновешивании сравниваемых групп по прогностическим факторам в исследовании REGOTAS также не выявило преимуществ в показателях выживаемости в пользу одного или другого препарата. Медиана общей выживаемости в группе регорафениба составила 7,9 мес против 7,4 мес в группе FTD/TPI. Только в подгрупповом анализе в зависимости от возраста были выявлены статистически незначимые преимущества для регорафениба среди пациентов моложе 65 лет (ОР 1,29; 95 % ДИ 0,98–1,69), а для FTD/TPI – в группе больных в возрасте 65 лет и старше (ОР 0,78; 95 % ДИ 0,59–1,03). Несмотря на то, что прекращение лечения в связи с нежелательными явлениями встречалось чаще в группе регорафениба, время до ухудшения функционального статуса ECOG ≥2 не различалось между препаратами. Интересно, что доля пациентов, которые после регорафениба или FTD/TPI получили последующие линии терапии, была выше, чем в регистрационных исследованиях: 65 % против 25 % в исследовании CORRECT и 50 % против 42 % в исследовании RECOURCE соответственно [60]. Аналогичные данные были получены и в других ретроспективных исследованиях [58, 65]. В то же время приверженность лечению в реальной клинической практике (анализ данных 1630 пациентов, принимавших FTD/TPI, и 1425 пациентов, получавших регорафениб) была выше в группе FTD/TPI [110], да и отсутствие модификации дозы препарата отмечалось чаще при применении FTD/TPI (84 % против 64,1 %, $p < 0,001$) [65].

Также можно привести результаты интересного, пусть и ретроспективного, исследования K. Chida и соавт. Исследователи сравнили показатели общей выживаемости химиорефрактерных пациентов, которым проводилась терапия в период с 2008 по 2011 г. (группа А) и в период 2012–2016 гг. (группа В), когда стали доступны регорафениб и FTD/TPI в Японии. Всего было включено 590 больных. В группе В 16,1 % пациентов получали регорафениб и 59,9 % – FTD/TPI. И если общая выживаемость с момента начала терапии регорафенибом или FTD/TPI была выше в группе В в сравнении с общей выживаемостью с момента констатации химиорефрактерного статуса у пациентов группы А (6,6 мес против 4,8 мес, $p = 0,001$), то медианы общей выживаемости с момента начала 1-й линии между сравниваемыми группами не различались (27,3 мес против 28,5 мес, $p = 0,516$). При этом если пациент получал и регорафениб, и FTD/TPI, то выигрыш в общей выживаемости с момента начала химиорефрактерного состояния был максимальным (11,3 мес против 3,1 мес, ОР 0,42, $p < 0,001$) [111]. Аналогичные данные по постепенному снижению риска смерти в процессе появления новых препаратов, сначала анти-VEGF и анти-EGFR в сравнении с периодом применения только химиотерапии (ОР 0,82; 95 % ДИ 0,68–0,98; $p = 0,0309$), а затем и регорафениба и FTD/TPI в сравнении с периодом применения химиотерапии и моноклональных антител (ОР 0,87; 95 % ДИ 0,77–0,99; $p = 0,0356$) были получены и в исследовании T. Kawakami и соавт. [112]. Таким образом, мы пришли к старому постулату о том, что для достижения максимальной продолжительности жизни больной метастатическим раком толстой кишки должен получить все зарегистрированные при его заболевании противоопухолевые препараты. В то же время длительный период с момента диагностирования отдаленных

метастазов может отражать течение болезни, т. е. медленную скорость роста опухоли, что является некоторым сигналом о возможности с большей вероятностью достичь контроля болезни на фоне применения препарата FTD/TPI в сравнении с регорафенибом [113]. Однако данное утверждение следует проспективно валидировать.

Была попытка найти и молекулярно-генетические маркеры эффективности FTD/TPI и регорафениба. Так, W. Zhang и соавт., отобрав плазму крови у 2 групп пациентов, которым проводилась терапия только FTD/TPI или регорафенибом, изучили ассоциацию с эффективностью лечения наличия полиморфизмов генов, участвующих в метаболизме FTD (*TK-1*, *hENT-1*). При многофакторном анализе наличие полиморфизмов гена *hENT-1* rs760370 и rs9394992 в группе FTD/TPI значимо ассоциировалось с улучшением показателей выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости. В группе с регорафенибом данной взаимосвязи не наблюдалось [114]. С другой стороны, при анализе индивидуальных данных пациентов из 2 рандомизированных плацебоконтролируемых исследований высокая экспрессия тимидинкиназы 1 (способствует инкорпорации FTD в ДНК) в опухоли была ассоциирована с улучшением общей выживаемости при применении FTD/TPI (ОР 0,65; 95 % ДИ 0,46–0,93; $p = 0,18$), при низкой же экспрессии выигрыш в выживаемости в сравнении с плацебо был ниже (ОР 0,88; 95 % ДИ 0,63–1,23; $p = 0,45$) [115].

Отдельно было изучено и влияние на показатели выживаемости наличия полиморфизмов генов системы гомологичной рекомбинации (*ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *XRCC3*, *FANCD2*, *H2AX*, *RAD51*), которая принимает участие в процессах репарации повреждений, связанных с инкорпорацией трифософто-FTD в ДНК. Наличие полиморфизмов генов *ATM* rs609429 и *XRCC3* rs861539 имело значимое предикторное и прогностическое значение при назначении FTD/TPI, но не регорафениба [116]. Изучение же динамики цитокинов в процессе лечения FTD/TPI или регорафенибом в плазме крови выявило, что снижение уровня EREG было ассоциировано с увеличением выживаемости без прогрессирования в группе FTD/TPI [117]. В предклинических экспериментах на клеточных линиях с различной чувствительностью к FTD была выявлена зависимость FTD-опосредованной цитотоксичности от наличия экспрессии микро-РНК Let-7b [118]. Однако все данные находки не были апробированы в проспективных рандомизированных исследованиях и не вошли в клиническую практику.

Таким образом, при отсутствии предикторов выбора терапии FTD/TPI и регорафениба при условии их непосредственной схожей эффективности можно поставить вопрос о возможном значении последовательности назначения препаратов, если доступны оба. Пока большинство исследований по сравнению выживаемости при различных последовательностях назначения регорафениба и FTD/TPI носят ретроспективный характер и включают небольшое число больных. Из ретроспективных работ наибольшей по выборке является исследование M. Unseld и соавт., в котором авторы собрали информацию по результатам лечения 68 пациентов с применением регорафениба перед FTD/TPI и 17 больных с обратной последовательностью. Исследователи отметили лишь тенденцию большей выживаемости без прогрессирования при назначении FTD/TPI после регорафениба (3,1 мес против 2,8 мес; ОР 0,61; 95 % ДИ 0,33–1,15; $p = 0,12$). В то же время медиана общей выживаемости была выше именно в группе предлеченных регорафенибом пациентов: 17,7 мес против 8,1 мес, без указания статистической значимости различий [56]. И если полученные тенденции отмечены и в работах T. Sueda и соавт. [119] и S. Arita и соавт. [61], что также подтверждалось и предклинической работой [120], то в исследовании T. Masuishi и соавт. различий в общей выживаемости между сравниваемыми последовательностями (19 пациентов – регорафениб – FTD/TPI и 14 пациентов – FTD/TPI – регорафениб) не обнаружено: ОР 0,99; 95 % ДИ 0,41–2,48; $p = 0,99$ [58]. Не различались и медианы выживаемости без прогрессирования и в проспективном нерандомизированном исследовании PRECONNET между пациентами, которым проводилась терапия FTD/TPI, в зависимости от предшествующего применения регорафениба – 2,7 мес в обеих группах; также как и медианы времени до ухудшения функционального статуса до ECOG ≥2 (8,5 мес при регорафенибе и 8,7 мес без него) и переносимость терапии FTD/TPI [121]. В другом проспективном нерандомизированном исследовании AGEO, о котором говорилось выше, лишь у 24 % из всей популяции пациентов удалось оценить последовательность назначения FTD/TPI и регорафениба. Медиана общей выживаемости при назначении на 1-м этапе FTD/TPI, а затем регорафениба составила 10,7 мес против 9,8 мес при применении обратной последовательности. Да и при многофакторном анализе последовательность назначения данных препаратов не оказывала влияния на общую выживаемость [63].

Таким образом, до получения результатов проспективных сравнительных исследований по различным последовательностям назначения FTD/TPI и регорафениба в плане отбора больных на первое назначение того или иного препарата можно исходить из равной эффективности обоих и ориентироваться лишь на спектр нежелательных явлений, свойственных для препаратов, и выбирать наиболее приемлемый в каждой клинической ситуации отдельно.

Заключение

Появление нового препарата в лечении больных метастатическим раком толстой кишки позволяет каждый раз прибавлять к общей выживаемости больных

дополнительные месяцы жизни. Новый противоопухолевый препарат FTD/TPI (TAS-102) показывает улучшение выживаемости при приемлемом уровне нежелательных явлений, представленных в основном гематологическими осложнениями, к которым химиотерапевты привыкли и знают, как с ними бороться. А возможность комбинации с бевацизумабом значительно расширяет потенциальные возможности препарата. После получения регистрации и в Российской Федерации препарат может быть рекомендован для включения в клинические рекомендации по лечению метастатического рака толстой кишки как в монорежиме, так, возможно, и в комбинации с бевацизумабом в 3-й и последующих линиях лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Chiang C.L., Choi H.C., Lam K.O. et al. Real-world treatment patterns and outcomes in refractory metastatic colorectal cancer. Asia-Pac J Clin Oncol 2019;1–9.
2. Emura T., Suzuki N., Fujioka A. et al. Potentiation of the antitumor activity of alpha, alpha, alpha-trifluorothymidine by the coadministration of an inhibitor of thymidine phosphorylase at a suitable molar ratio *in vivo*. Int J Oncol 2005;27:449–55.
3. Dexter D.L., Wolberg W.H., Ansfield F.J. et al. The clinical pharmacology of 5-trifluoromethyl-20-deoxyuridine. Cancer Res 1972;32:247–53.
4. Fukushima M., Suzuki N., Emura T. et al. Structure and activity of specific inhibitors of thymidine phosphorylase to potentiate the function of antitumor 20-deoxyribonucleosides. Biochem Pharmacol 2000;59:1227–36.
5. Salonga D., Danenberg K.D., Johnson M. et al. Colorectal tumors responding to 5-fluorouracil have low gene expression levels of dihydropyrimidine dehydrogenase, thymidylate synthase, and thymidine phosphorylase. Clin Cancer Res 2000;6:1322–7.
6. Ansfield F.J., Ramirez G. Phase I and II studies of 20-deoxy-5-(trifluoromethyl)-uridine (NSC-75520). Cancer Chemother Rep 1971;55:205–8.
7. Tanaka N., Sakamoto K., Okabe H. et al. Repeated oral dosing of TAS-102 confers high trifluridine incorporation into DNA and sustained antitumor activity in mouse models. Oncol Rep 2014;32:2319–26.
8. Temmink O.H., Comijn E.M., Fukushima M., Peters G.J. Intracellular thymidylate synthase inhibition by trifluorothymidine in FM3A cells. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids 2004;23:1491–4.
9. Santi D.V., Sakai T.T. Thymidylate synthetase. Model studies of inhibition by 5-trifluoromethyl-20-deoxyuridylic acid. Biochemistry 1971;10:3598–607.
10. Eckstein J.W., Foster P.G., Finer-Moore J. et al. Mechanism-based inhibition of thymidylate synthase by 5-(trifluoromethyl)-20-deoxyuridine 50-monophosphate. Biochemistry 1994;33:15086–94.
11. Reyes P., Heidelberger C. Fluorinated pyrimidines. XXVI. Mammalian thymidylate synthetase: its mechanism of action and inhibition by fluorinated nucleotides. Mol Pharmacol 1965;1:14–30.
12. Oguchi K., Sakamoto K., Kazuno H. et al. TAS-102 treatment results in high trifluridine incorporation into DNA with pyrimidine metabolic pathway markedly up-regulated in cancer. Eur J Cancer 2014;50(Suppl 6):abstr.27.
13. Suzuki N., Emura T., Fukushima M. Mode of action of trifluorothymidine (TFT) against DNA replication and repair enzymes. Int J Oncol 2011;39:263–70.
14. Matsuoka K., Iimori M., Niimi S. et al. Trifluridine induces p53-dependent sustained G2 phase arrest with its massive misincorporation into DNA and few DNA strand breaks. Mol Cancer Ther 2015;14:1004–13. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-14-0236.
15. Emura T., Nakagawa F., Fujioka A. et al. An optimal dosing schedule for a novel combination antimetabolite, TAS-102, based on its intracellular metabolism and its incorporation into DNA. Int J Mol Med 2004;13:249–55.
16. Matsuoka K., Kobunai T., Takechi T. Efficacy of trifluridine for 5-fluorouracilresistant human gastric cancer cell lines and their mechanisms. Cancer Res 2014;74(Suppl 19):abstr.781.
17. Bijnsdorp I.V., Peters G.J., Temmink O.H. et al. Differential activation of cell death and autophagy results in an increased cytotoxic potential for trifluorothymidine compared to 5-fluorouracil in colon cancer cells. Int J Cancer 2010;126:2457–68.
18. Matsushita S., Nitanda T., Furukawa T. et al. The effect of a thymidine phosphorylase inhibitor on angiogenesis and apoptosis in tumors. Cancer Res 1999;59:1911–6.
19. Takao S., Akiyama S.I., Nakajo A. et al. Suppression of metastasis by thymidine phosphorylase inhibitor. Cancer Res 2000;60:5345–8.
20. Heidelberger C., Dexter D.L., Wolberg W.H. Clinical pharmacology of 5-trifluoromethyl-2'-deoxyuridine (F3TDR). Proc Am Assoc Cancer Res 1970:35.
21. Yagoda A., Helson L., Krakoff I.H. et al. Phase I trials of F3TDR (trifluoromethyl-2'-deoxyuridine). 10th Int Cancer Congress, Houston 1970;793:490–1.
22. Hong D.S., Abbruzzese J.L., Bogaard K. et al. Phase I study to determine the safety and pharmacokinetics of oral administration of TAS-102 in patients with solid tumors. Cancer 2006;107:1383–90.
23. Dwivedy S., Hoff P.M., Dumas P. et al. Safety and pharmacokinetics (PK) of an antitumor/antiangiogenic agent, TAS-102: a phase I study for patients (PTS) with solid tumors. J Clin Oncol 2001;20:abstr.386.
24. Thomas M.B., Hoff P.M., Carter S. et al. A dose-finding, safety and pharmacokinetics study of TAS-102, an antitumor/antiangiogenic agent given orally on a once-daily schedule for five days every three weeks in patients with solid tumors. Proc Am Assoc Cancer Res 2002;43:abstr.2754.
25. Overman M.J., Varadhachary G., Kopetz S. et al. Phase 1 study of TAS-102 administered once daily on a 5-day-per week schedule in patients with solid tumors. Invest New Drugs 2008;26:445–54. DOI: 10.1007/s10637-008-9142-3.
26. Overman M.J., Kopetz S., Varadhachary G. et al. Phase I clinical study of three times a day oral administration of TAS-102 in patients with solid tumors. Cancer Invest 2008;26:794–9.
27. Green M.C., Pusztai L., Theriault L.R. et al. Phase I study to determine the safety of oral administration of TAS-102 on a twice daily (BID) schedule for five days a week (wk) followed by two days rest for two wks, every (Q) four wks in patients (pts) with metastatic breast cancer (MBC). Proc Am Soc Clin Oncol 2006;24:abstr.10576.
28. Doi T., Ohtsu A., Yoshino T. et al. Phase I study of TAS-102 treatment in Japanese patients with advanced solid tumours. Br J Cancer 2012;107:429–34.
29. Patel M.R., Bendell J.C., Mayer R.J. et al. A phase I dose-escalation study of TAS-102 in patients (pts) with refractory metastatic colorectal cancer (mCRC). J Clin Oncol 2012;30(Suppl):abstr.3631.
30. Bendell J.C., Rosen L.S., Mayer R.J. et al. Phase 1 study of oral TAS-102 in patients with refractory metastatic colorectal cancer. Cancer Chemother Pharmacol 2015;76(5):925–32.
31. Yoshino T., Mizunuma N., Yamazaki K. et al. TAS-102 monotherapy for pretreated

metastatic colorectal cancer: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. Lancet Oncol 2012;13:993–1001.
32. Becerra C.R., Yoshida K., Mizuguchi H. et al. A phase 1, open-label, randomized, crossover study evaluating the bioavailability of TAS-102 (trifluridine/tipiracil) tablets relative to an oral solution containing equivalent amounts of trifluridine and tipiracil. J Clin Pharmacol 2017;57(6):751–9.
33. Wang X., Zhou J., Li Y. et al. Pharmacokinetics, safety, and preliminary efficacy of oral trifluridine/tipiracil in Chinese patients with solid tumors: a phase 1b, open-label study. Clin Pharmacol 2020;12:21–33.
34. Saif M.W., Rosen L., Rudek M.A. et al. Open-label study to evaluate trifluridine/tipiracil safety, tolerability and pharmacokinetics in patients with advanced solid tumours and hepatic impairment. Br J Clin Pharmacol 2019;85(6):1239–46.
35. Mayer R., Van Cutsem E., Falcone A. et al. Randomized trial of TAS-102 refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2015;372:1909–19.
36. Mayer R.J., Ohtsu A., Yoshino T. et al. TAS-102 versus placebo plus best supportive care in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies: final survival results of the phase III recourse trial. J Clin Oncol 2016;34(4 Suppl):634.
37. Van Cutsem E., Mayer R.J., Laurent S. et al. The subgroups of the phase III RECOURSE trial of trifluridine/tipiracil (TAS-102) versus placebo with best supportive care in patients with metastatic colorectal cancer. Eur J Cancer 2018;90:63–72.
38. Van Cutsem E., Ohtsu A., Busto N.L. et al. Time to grade ≥3 adverse events in pts receiving trifluridine/tipiracil (TAS-102). J Clin Oncol 2017;35(Suppl 4S):abstr.788.
39. Van Cutsem E., Falcone A., Garcia-Carbonero R. et al. Proxies of quality of life in metastatic colorectal cancer: analyses in the RECOURSE trial. ESMO Open 2017;2(5):e000261.
40. Tabernero J., Van Cutsem E., Ohtsu A. et al. QTWiST analysis of the RECOURSE trial of trifluridine/tipiracil in metastatic colorectal cancer. ESMO Open 2017;2(5):e000284.
41. Falcone A., Taieb J., Price T.J. et al. Quality of life at baseline in the international open-label early-access program of trifluridine/tipiracil in previously treated metastatic colorectal cancer (phase IIIb). J Clin Oncol 2018;36(4 Suppl):803.
42. Taieb J., Timothy J.P., Ciardiello F. et al. Health-related quality of life in the early-access phase IIIb study of trifluridine/tipiracil in pretreated metastatic colorectal cancer (mCRC): Results from PRECONNECT study. J Clin Oncol 2019;37(Suppl 4):abstr.638.
43. Xu J., Kim T.W., Shen L. et al. Results of a randomized, double-blind, placebo controlled, phase III trial of trifluridine/tipiracil (TAS-102) monotherapy in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer: the TERRA study. J Clin Oncol 2018;36(4):350–8.
44. Iveson T., Carter A.M., Shiu K.K. et al. Review of metastatic colorectal cancer treatment pathways and early clinical experience of trifluridine/tipiracil in the UK named patient programme. BMC Cancer 2020;20(1):91.
45. Mayer R.J., Hochster H.S., Cohen S.J. et al. Safety of trifluridine/tipiracil in an open-label expanded-access program in elderly and younger patients with metastatic colorectal cancer. Cancer Chemother Pharmacol 2018;82:961–9.
46. Kasper S., Kisro J., Fuchs M. et al. Safety profile of trifluridine/tipiracil monotherapy in clinical practice: results of the German compassionate-use program for patients with metastatic colorectal cancer. BMC Cancer 2018;18(1):1124.
47. Samawi H.H., Brezden-Masley C., Afza A.R. et al. Real-world use of trifluridine/tipiracil for patients with metastatic colorectal cancer in Canada. Curr Oncol 2019;26(5):319–29.
48. Kimura M., Usami E., Teramachi H. et al. Evaluation of tolerability of trifluridine/tipiracil combination tablet in patients with advanced/recurrent colorectal cancer. Anticancer Res 2019;39(2):1029–34.
49. Yasue F., Kimura M., Usami E. et al. Risk factors contributing to the development of neutropenia in patients receiving oral trifluridine-tipiracil (TAS-102) chemotherapy for advanced/recurrent colorectal cancer. Pharmazie 2018;73:178–81.
50. Kwakman J.J.M., Vink G., Vestjens J.H. et al. Feasibility and effectiveness of trifluridine/tipiracil in metastatic colorectal cancer: real-life data from The Netherlands. Int J Clin Oncol 2018;23(3):482–9.
51. Cremolini C., Rossini D., Martinelli E. et al. Trifluridine/tipiracil (TAS-102) in refractory metastatic colorectal cancer: a multicenter register in the frame of the Italian Compassionate Use Program. Oncologist 2018;23:1178–87.
52. Garcia-Alfonso P., Ruiz A., Carrato A. et al. Compassionate use program with FDT-TPI (trifluridine-tipiracil) in pre-treated metastatic colorectal cancer patients: Spanish real world data. J Clin Oncol 2017;35(Suppl):e15019.
53. Salvatore L., Niger M., Bellu E. et al. Compassionate use program for trifluridine/tipiracil (TAS-102) in metastatic colorectal cancer: a real-life overview. Ann Oncol 2016;27:149–206.
54. Montes A.F., Rivera F.V., Lago N.M. et al. Efficacy and safety of trifluridine/tipiracil in third-line and beyond for the treatment of patients with metastatic colorectal cancer in routine clinical practice: patterns of use and prognostic nomogram. Clin Transl Oncol 2020;22:351–9.
55. Carriles C., Jimenez-Fonseca P., Sánchez-Cánovas M. et al. Trifluridine/Tipiracil (TAS-102) for refractory metastatic colorectal cancer in clinical practice: a feasible alternative for patients with good performance status. Clin Transl Oncol 2019;21(12):1781–5.
56. Unseld M., Drimmel M., Siebenhüner A. et al. Optimizing treatment sequence for late-line metastatic colorectal cancer patients using trifluridine/tipiracil and regorafenib. Clin Colorectal Cancer 2018;17(4):274–9.
57. Sforza V., Martinelli E., Cardone C. et al. Clinical outcome of patients with chemorefractory metastatic colorectal cancer treated with trifluridine/tipiracil (TAS-102): a single Italian institution compassionate use programme. ESMO Open 2017;2(4):e000229.
58. Masuishi T., Taniguchi H., Hamauchi S. et al. Regorafenib versus trifluridine/tipiracil for refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective comparison. Clin Colorectal Cancer 2017;16(2):e15–e22.
59. Kotani D., Shitara K., Kawazoe A. et al. Safety and efficacy of trifluridine/tipiracil monotherapy in clinical practice for patients with metastatic colorectal cancer: experience at a single institution. Clin Colorectal Cancer 2016;15(3):e109–15.
60. Moriwaki T., Fukuoka S., Taniguchi H. et al. Propensity score analysis of regorafenib versus trifluridine/tipiracil in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy (REGOTAS): a Japanese society for cancer of the colon and rectum multicenter observational study. Oncologist 2018;23:7–15.
61. Arita S., Shirakawa T., Matsushita Y. et al. Efficacy and safety of TAS-102 in clinical practice of salvage chemotherapy for metastatic colorectal cancer. Anticancer Res 2016;36:1959–66.
62. O'Brien C., Callaghan S., Papaxoinis G. et al. TAS 102 in refractory metastatic colorectal cancer: UK expanded access programme experience. J Clin Oncol 2017;35(Suppl):e15043.
63. Coutzac C., Trouilloud I., Artru P. et al. Trifluridine/tipiracil or regorafenib in refractory metastatic colorectal cancer patients: An AGEO prospective "real life" study. J Clin Oncol 2020;38(Suppl): abstr.4036.
64. Stavraka C., Pouptsis A., Synowiec A. et al. Trifluridine/tipiracil in metastatic colorectal cancer: an updated multicentre real-world analysis on efficacy, safety and predictive factors. Ann Oncol 2019;30(Suppl 5):v198–v252.
65. Patel A.K., Ng K., Duh M.S. et al. Trifluridine/tipiracil (FTD/TPI) and

regorafenib (REG) in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): A single institution retrospective study. J Clin Oncol 2019;37(Suppl 4):abstr.592.
66. Grell P., Dvorak J., Vocka M. et al. Prediction of trifluridine/tipiracil (TAS-102) effectiveness in patients with refractory metastatic colorectal cancer (mCRC): Real-life data from the Czech Republic. J Clin Oncol 2019;37(Suppl):abstr.e15102.
67. Kawakami T., Yamazak K., Oki E. et al. Treatment pattern and outcomes of trifluridine/tipiracil therapy for metastatic colorectal cancer in the real-world data from the JFMC50 study. Ann Oncol 2018;29(Suppl 8):viii150–204.
68. Falcone A., Andre T., Edeline J. et al. Safety and efficacy of trifluridine/tipiracil in previously treated metastatic colorectal cancer (mCRC): Preliminary results from the phase 3b, international open-label, early-access study. Ann Oncol 2018;29(5):v104–53.
69. Lopez C.A., Azimi-Nekoo E., Chung S.Y. et al. Meta-analysis and systematic review of the cardiotoxicity of TAS-102. J Clin Oncol 2020;38(Suppl):abstr.e16053.
70. Tsukihara H., Nakagawa F., Sakamoto K. et al. Efficacy of combination chemotherapy using a novel oral chemotherapeutic agent, TAS-102, together with bevacizumab, cetuximab, or panitumumab on human colorectal cancer xenografts. Oncol Rep 2015;33:2135–42.
71. Kuboki Y., Nishina T., Shinozaki E. et al. TAS-102 plus bevacizumab for patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies (C-TASK FORCE): an investigator-initiated, open-label, single-arm, multicenter, phase 1/2 study. Lancet Oncol 2017;18:1172–81.
72. Kotani D., Kuboki Y., Horasawa S. et al. Retrospective cohort study of trifluridine/tipiracil (TAS-102) plus bevacizumab versus trifluridine/tipiracil monotherapy for metastatic colorectal cancer. BMC Cancer 2019;19(1):1253.
73. Kagawa Y., Nose Y., Hata T. et al. Safety and efficacy of trifluridine/tipiracil (FTD/TPI) plus bevacizumab in clinical practice for patients with chemorefractory metastatic colorectal cancer: A retrospective comparative study. J Clin Oncol 2020;38(Suppl 4):abstr.112.
74. Nakamura M., Satake H., Oba K. et al. Final results of multicenter phase Ib/II study of biweekly trifluridine/tipiracil with bevacizumab combination for patients with mCRC refractory to standard therapies (BiTS study). J Clin Oncol 2020;38(Suppl 4):abstr.121.
75. Kazama K., Nakamura M., Tanaka R. et al. JFMC51-1702-C7: Phase II study investigating efficacy and safety of trifluridine/tipiracil (FTD/TPI) plus bevacizumab (BEV) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) refractory or intolerant to standard chemotherapies. Ann Oncol 2019;30(Suppl 5):v198–v252.
76. Oki T.E., Makiyama A., Miyamoto Y. et al. Rifluridine/tipiracil plus bevacizumab in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (KSCC1602): A multicenter, phase II clinical trial. J Clin Oncol 2019;37(Suppl):abstr.3548.
77. Pfeiffer P., Yilmaz M., Möller S. et al. TAS-102 with or without bevacizumab in patients with chemorefractory metastatic colorectal cancer: an investigator-initiated, open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet Oncol 2020;21(3):412–20.
78. Lesniewski-Kmak K., Moiseenko V., Saunders M. et al. Phase II study evaluating trifluridine/tipiracil + bevacizumab and capecitabine + bevacizumab in first-line unresectable metastatic colorectal cancer (mCRC) patients who are non-eligible for intensive therapy (TASCO1): results of the primary analysis. Ann Oncol 2018;29:mdy149.021.
79. Moiseyenko V., Saunders M.P., Wasan H.S. et al. QoL from TASCO1: Health-related quality of life of trifluridine/tipiracil-bevacizumab and capecitabine-bevacizumab as first-line treatments in metastatic colorectal cancer patients not eligible for intensive chemotherapy — Results from the TASCO1 phase II study. J Clin Oncol 2019;37(Suppl 4):676.
80. André T., Saunders M., Kanehisa A. et al. First-line trifluridine/tipiracil plus bevacizumab for unresectable metastatic colorectal cancer: SOLSTICE study design. Future Oncol 2020;16(4):21–9.
81. Baba Y., Tamura T., Satoh Y. et al. Panitumumab interaction with TAS-102 leads to combinational anticancer effects via blocking of EGFR-mediated tumor response to trifluridine. Mol Oncol 2017;11(8):1065–77.
82. Kuboki Y., Yoshino T., Kato T. et al. APOLLON: A phase I/II study of panitumumab combined with TAS-102 in patients (pts) with RAS wild-type (wt) metastatic colorectal cancer (mCRC). J Clin Oncol 2018;36(15 Suppl):3523.
83. Townsley C.A., Major P., Siu L.L. et al. Phase II study of erlotinib (OSI-774) in patients with metastatic colorectal cancer. Br J Cancer 2006;94(8):1136–43.
84. Moehler M.H., Stein A., Trojan J. et al. Regorafenib with TAS-102 (REGOTAS) in metastatic colorectal cancer patients who progressed after at least two standard therapies: Efficacy and safety results of a multicenter phase I study (REMETY). J Clin Oncol 2020;38(Suppl 4):abstr.158.
85. Suzuki N., Nakagawa F., Matsuoka K, Takechi T. Effect of a novel oral chemotherapeutic agent containing a combination of trifluridine, tipiracil and the novel triple angiokinase inhibitor nintedanib, on human colorectal cancer xenografts. Oncol Rep 2016;36(6):3123–30.
86. Nishina T., Kuboki Y., Shinozaki E. et al. A multicentre phase I/II study of TAS-102 with nintedanib in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies (N-TASK FORCE: EPOC1410); Phase I results. Ann Oncol 2016;27(Suppl 6):P472.
87. Temmink O.H., Hoebe E.K., Van Der Born K. et al. Mechanism of trifluorothymidine potentiation of oxaliplatin-induced cytotoxicity to colorectal cancer cells. Br J Cancer 2016;96(2):231–40.
88. Argilés G., André T., Hollebecque A. et al. Phase I dose-escalation of Trifluridine/Tipiracil in combination with Oxaliplatin in patients with metastatic colorectal cancer. Eur J Cancer 2019;112:12–9.
89. Temmink O.H., Hoebe E.K., Fukushima M., Peters G.J. Irinotecan-induced cytotoxicity to colon cancer cells *in vitro* is stimulated by pre-incubation with trifluorothymidine. Eur J Cancer 2007;43(1):175–83.
90. Nukatsuka M., Nakagawa F., Saito H. et al. Efficacy of combination chemotherapy using a novel oral chemotherapeutic agent, TAS-102, with irinotecan hydrochloride on human colorectal and gastric cancer xenografts. Anticancer Res 2015;35(3):1437–45.
91. Doi T., Yoshino T., Fuse N. et al. Phase I study of TAS-102 and irinotecan combination therapy in Japanese patients with advanced colorectal cancer. Invest New Drugs 2015;33(5):1068–77.
92. Varghese A.M., Cardin D.B., Hersch J. et al. Phase I study of Trifluridine/Tipiracil plus Irinotecan and Bevacizumab in advanced gastrointestinal tumors. Clin Cancer Res 2020;26(7):clincanres. 2743.2019.
93. Bijnsdorp I.V., Kruyt F.A., Gokoel S. et al. Synergistic interaction between trifluorothymidine and docetaxel is sequence dependent. Cancer Sci 2008;99(11):2302–8.
94. Fidelman N., Atreya C.E., Griffith M.J. et al. Phase I prospective trial of TAS-102 (trifluride and tipiracil) and radioembolization with ^{90}Y resin microspheres for chemo-refractory colorectal liver metastases. J Clin Oncol 2020;38(Suppl 4):abstr.110.
95. Hubbard J.M., Leal A.D., Hallemeier C.L. et al. Phase I trial of TAS-102 and concurrent radiation therapy for patients with locally recurrent, unresectable or metastatic, rectal cancer. J Clin Oncol 2018;36(Suppl):abstr.TPS3623.
96. Suzuki N., Tsukihara H., Nakagawa F. et al. Synergistic anticancer activity of a novel oral chemotherapeutic agent containing trifluridine and tipiracil in combination with anti-PD-1 blockade in microsatellite stable-type murine colorectal cancer cells. Am J Cancer Res 2017;7(10):2032–40.
97. Limagne E., Nuttin L., Spill A. et al. P-256 trifluridine/tipiracil combined to oxaliplatin sensitizes microsatellite stable colorectal cancer to anti-PD-1 blockade. Ann Oncol 2017;28(Suppl 3): mdx261.254.

98. Patel M.R., Falchook G.S., Hamada K. et al. Results of a phase II study evaluating trifluridine/tipiracil plus nivolumab in patients with heavily pretreated microsatellite-stable (MSS) metastatic colorectal cancer (mCRC). J Clin Oncol 2019;37(Suppl 8):abstr.48.
99. Bordonaro R., Calvo A., Auriemma A. et al. Trifluridine/tipiracil in combination with oxaliplatin and either bevacizumab or nivolumab: Results of the expansion part of a phase I study in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2020;38(Suppl 4):abstr.140.
100. Kimura M., Usami E., Iwai M. et al. Severe neutropenia: a prognosticator in patients with advanced/recurrent colorectal cancer under oral trifluridine-tipiracil (TAS-102) chemotherapy. Pharmazie 2017;72:49–52.
101. Hamauchi S., Yamazaki K., Masuishi T. et al. Neutropenia as a predictive factor in metastatic colorectal cancer treated with TAS-102. Clin Colorectal Cancer 2017;16:51–7.
102. Ohtsu A., Yoshino T., Falcone A. et al. Onset of neutropenia as an indicator of treatment response in the phase 3 RECOURSE trial of trifluridine/Tipiracil (TAS-102) versus placebo in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2017;34:775.
103. Tabernero J., Sobrero A.F., Borg C. et al. Exploratory analysis of the effect of FTD/TPI in patients treated in RECOURSE by prognostic factors. J Clin Oncol 2019;37(Suppl 4):abstr.677.
104. Tanaka A., Sadahiro S., Suzuki T. et al. Retrospective study of regorafenib and trifluridine/tipiracil efficacy as a third-line or later chemotherapy regimen for refractory metastatic colorectal cancer. Oncol Lett 2018;16:6589–97.
105. Montes A.F., Rivera F.V., Lago N.M. et al. Identification of the optimal patients for trifluridine/tipiracil (FTD/TPI) treatment in mCRC: A Spanish real-world analysis. J Clin Oncol 2020;38(Suppl 4):abstr.146.
106. Matsuda A., Yoshida Y., Kamiyama H. et al. The pretreatment lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR) to predict treatment efficacy and prognosis in metastatic colorectal cancer treated with the combination of TAS-102 and bevacizumab (TAS-CC3 Study). J Clin Oncol 2020;38(Suppl 40):abstr.224.
107. Argiles G., Yoshino T., Ohtsu A. et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) on overall survival (OS), progression free survival (PFS) and disease control rate (DCR) in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) from the RECOURSE study. J Clin Oncol 2018;36(Suppl 4S):abstr.744.
108. Masuishi T., Moriwaki T., Fukuoka S. et al. Predictive factors for early mortality after initiation of regorafenib or trifluridine/tipiracil in refractory metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2019;37(Suppl):abstr.3560.
109. Wu Y., Fan Y., Dong D.F. et al. Efficacy and safety of regorafenib as third-line therapy in metastatic colorectal cancer: An indirect meta-analysis. J Clin Oncol 2020;38(Suppl 4):abstr.119.
110. Patel A.K., Duh M.S., Barghout V. et al. Real-world treatment patterns among patients with colorectal cancer treated with Trifluridine/Tipiracil and Regorafenib. Clin Colorectal Cancer 2018;17(3):e531–9.
111. Chida K., Kotani D., Sawada K. et al. Survival impact on regorafenib (REG) and trifluridine/tipiracil hydrochloride (FTD/TPI) for patients with metastatic colorectal cancer: Single institutional experience. J Clin Oncol 2020;38(4 Suppl)43.
112. Kawakami T., Masuishi T., Kawamoto Y. et al. The impact of late-line treatment on overall survival (OS) from the initiation of first-line chemotherapy (CT) for patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC). Ann Oncol 2019;30(Suppl 5):v198–v252.
113. Masuishi T., Taniguchi H., Kawakami T. et al. Impact of tumour growth rate during preceding treatment on tumour response to regorafenib or trifluridine/tipiracil in refractory metastatic colorectal cancer. ESMO Open 2019;4:e000584.
114. Zhang W., Suenaga M., Schirripa M. et al. Genetic variants of *hENT-1* to predict efficacy of TAS-102 in patients with refractory metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2016;34(Suppl):abstr.3580.
115. Yoshino T., Yamazaki K., Shinozaki E. et al. Relationship between thymidine kinase 1 expression and Trifluridine/Tipiracil therapy in refractory metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of 2 randomized clinical trials. Clin Colorectal Cancer 2018;17(4):e719–e732.
116. Suenaga M., Schirripa M., Cao S. et al. Genetic variants of ATM and XRCC3 to predict efficacy of TAS-102 in patients with refractory metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2016;34(Suppl):abstr.3579.
117. Suenaga M., Mashima T., Kawata N. et al. Identification of biomarkers for TAS-102 efficacy in metastatic colorectal cancer patients based on preclinical analysis and clinical validation. J Clin Oncol 2018;36(Suppl 4S):abstr.669.
118. Tsunekuni K., Konno M., Asai A. et al. MicroRNA profiles involved in trifluridine resistance. Oncotarget 2017;8(32):53017–27.
119. Sueda T., Sakai D., Kudo T. et al. Efficacy and safety of regorafenib or TAS-102 in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies. Anticancer Res 2016;36(8):4299–306.
120. Matsuoka K., Nakagawa F., Tanaka N. et al. Effective sequential combined chemotherapy with trifluridine/tipiracil and regorafenib in human colorectal cancer cells. Int J Mol Sci 2018;19:2915.
121. Taieb J., Falcone A., Lonardi S. et al. Safety and efficacy of trifluridine/tipiracil (FTD/TPI) in metastatic colorectal cancer (mCRC) patients according to previous treatment with regorafenib in the international phase 3b PRECONNECT study. Ann Oncol 2018;29(Suppl 8):viii150–204.

ORCID автора / **ORCID of author**
М.Ю. Федянин / M.Yu. Fedyanin: https://orcid.org/0000-0001-5615-7806

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

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

Статья поступила: 28.04.2020. **Принята к публикации:** 04.06.2020.
Article submitted: 28.04.2019. **Accepted for publication:** 04.06.2020.

Тактика малоинвазивного видеоассистированного сфинктеросберегающего лечения сложных свищей прямой кишки по методике VAAFT

А.О. Атрощенко, С.В. Поздняков, А.В. Тетерин

ФГБУ «Клиническая больница» Управления делами Президента Российской Федерации; Россия, 107150 Москва, ул. Лосиноостровская, 45

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

Введение. *Видеоассистированная методика лечения свищей прямой кишки (video-assisted anal fistula treatment, VAAFT) – новая малоинвазивная сфинктеросохраняющая технология.*

Цель исследования *– описание технических особенностей выполнения видеоассистированной методики лечения свищей прямой кишки и оценка непосредственных результатов.*

Материалы и методы. *Для лечения сложных высоких свищей прямой кишки применена специализированная хирургическая видеосистема фирмы Karl Storz – VAAFT®. Данная технология позволяет с помощью специального фистулоскопа выполнять визуальный осмотр свищевого хода, находить внутреннее отверстие свища прямой кишки, выявлять наличие вторичных свищевых ходов и затеков. Кроме визуального осмотра возможно одномоментное проведение через рабочий канал эндоскопа цитологической щеточки с целью санации просвета свищевого хода от детрита и десквамации слизистой выстилки, а затем выполнение аблации свищевого хода при помощи монополярного электрода. Внутреннее отверстие свищевого хода ликвидируется по методике перемещенного лоскута или прошивается линейным степлерным аппаратом, либо закрывается эндоскопической скрепкой с дополнительной герметизацией линии шва биологическим клеем.*

Результаты. *В период с сентября 2017 г. по август 2019 г. прооперировано 112 пациентов по методике VAAFT®. Прослежены в течение 6 мес после операции 93 (83 %) пациента. Значимых осложнений за время наблюдения выявлено не было. Болевой синдром в раннем послеоперационном периоде в 85 % случаев не превышал 2–4 баллов по визуально-аналоговой шкале. Первичное заживление достигнуто у 98 (87,5 %) пациентов в течение 2–3 мес. Прослежены более 1 года после операции 89 (79,5 %) пациентов. Заживление свища прямой кишки в течение 1-го года после лечения по методике VAAFT® отмечено у 82 % пациентов.*

Выводы. *Основным преимуществом методики VAAFT® является сочетание диагностического этапа по визуализации свищевого хода и идентификации внутреннего отверстия с возможностью одномоментного хирургического лечения.*

Ключевые слова: *видеоассистированное лечение свищей прямой кишки, свищ прямой кишки, малоинвазивные методы лечения сложных свищей прямой кишки*

Для цитирования: *Атрощенко А.О., Поздняков С.В., Тетерин А.В. Тактика малоинвазивного видеоассистированного сфинктеросберегающего лечения сложных свищей прямой кишки по методике VAAFT. Тазовая хирургия и онкология 2020;10(3–4):27–33.*

DOI: 10.17650/2686-9594-2020-10-3-4-27-33

CC BY

Minimally invasive video-assisted sphincter-sparing treatment of complex rectal fistulas using the VAAFT technique

A.O. Atroschenko, S.V. Pozdnyakov, A.V. Teterin

Clinical Hospital of the Presidential Administration of Russian Federation; 45 Losinoostrovskaya St., 107150 Moscow, Russia

Background. *Video-assisted anal fistula treatment (VAAFT) is a new minimally invasive sphincter-sparing technology.*

Objective: *to describe technical characteristics of VAAFT and evaluate short-term outcomes.*

Materials and methods. *We used a specialized surgical video system (VAAFT®; Karl Storz) for the treatment of complex high rectal fistulas. This technology allows a surgeon to use a special fistuloscope to perform visual examination of the fistula, find its internal opening, and detect secondary fistula passages and inflows. In addition to visual inspection, it is possible to simultaneously conduct a cytological brush through the working channel of the endoscope in order to clear the fistula from detritus and desquamate lining mucosa, and then perform fistula ablation using a monopolar electrode. The internal opening of the fistula can be either closed by a flap or sutured using a linear stapling device or closed using an endoscopic clip with additional sealing of the suture line with biological glue.*

Results. *Between September 2017 and August 2019, a total of 112 patients underwent VAAFT® surgeries. Ninety-three patients (83 %) were followed up for 6 months postoperatively. We observed no significant complications during the follow-up period. The majority of study participants (85 %) did not experience severe pain (>2–4 points on a visual-analog scale) in the early postoperative period. Primary healing was achieved in 98 patients (87.5 %) within 2–3 months. Eighty-nine individuals (79.5 %) were followed up for more than 1 year. Rectal fistula healing within 1 year after VAAFT® surgery was observed in 82 % of patients.*

Conclusions. *The main advantage of the VAAFT® technique is the combination of the diagnostic stage for fistula visualization and identification of the internal opening with the possibility of simultaneous surgical treatment.*

Key words: *video-assisted anal fistula treatment, rectal fistulas, minimal-invasive treatment of complex rectal fistulas*

For citation: *Atroschenko A.O., Pozdnyakov S.V., Teterin A.V. Minimally invasive video-assisted sphincter-sparing treatment of complex rectal fistulas using the VAAFT technique. Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology 2020;10(3–4):27–33. (In Russ.).*

Введение

Тщательный первичный осмотр пациента, оценка расположения и сложности свища, идентификация внутреннего отверстия, выявление затеков наряду с корректно выбранным хирургическим методом лечения являются залогом заживления свища [1]. По данным литературы, частота рецидивирования свищей прямой кишки после хирургического лечения может достигать 20 %, что во многом обусловлено невыявленными вторичными свищевыми ходами и неточно идентифицированным внутренним отверстием свищевого хода [2]. Традиционные методы иссечения свища, а также проведение прорезывающей лигатуры сопряжены с развитием анальной инконтиненции у 12 % пациентов при простых свищах и у еще большего числа пациентов в случае сложных свищей или повторных операций [3]. По данным последних работ G.K. Atkin и соавт., резекционные методы хирургического лечения сложных свищей демонстрируют удовлетворительные результаты в большинстве случаев: 96 % больных излечились после операции, у 30 пациентов выявлены явления анальной инконтиненции (недержание газа – 2 %, недержание мягкого и твердого стула – 4 %), и только 8 % пациентов вынуждены были носить гигиенические прокладки [4].

За последние десятки лет было внедрено много новых малоинвазивных сфинктеросохраняющих методов лечения сложных свищей прямой кишки, включая перевязку свищевого хода в межсфинктерном пространстве – LIFT, проведение биодеградируемого обтуратора, введение биологического клея [5–7].

Технология видеоассистированного лечения свищей прямой кишки (video-assisted anal fistula treatment, VAAFT) была впервые описана P. Meinero в 2006 г. Главное преимущество данной методики заключается в возможности визуальной оценки свищевого хода изнутри. Основной целью использования методики VAAFT является точное установление расположения внутреннего отверстия, выявление недренированных гнойных затеков и вторичных ходов с последующим закрытием внутреннего отверстия и абляцией свища.

Материалы и методы

Хирургическая техника. Методика VAAFT проводится с использованием набора инструментов фирмы Karl Storz GmbH (Германия), включающего фистулоскоп (рис. 1), обтуратор, монополярный электрод, эндоскопическую щеточку, также необходим цианоакриловый клей (Glubran 2; GEM, Италия) для герметизации внутреннего отверстия. Фистулоскоп имеет скошенную под углом 8° оптику, а также рабочий и ирригационный канал диаметром 3,3 × 4,7 мм и длиной 18 см для проведения монополярного шаровидного электрода и эндоскопической цитологической щеточки. Съемная рукоятка позволяет легко управлять фистулоскопом. Фистулоскоп имеет 2 небольших коннектора (справа и слева) для подачи 1 % раствора глицин-маннитола в зависимости от расположения свища. Манипуляцию рекомендуется проводить под спинальной анестезией. Видеоассистированная методика состоит из 2 этапов: диагностического и лечебного.

Диагностический этап. Задачей данного этапа является точное выявление расположения внутреннего отверстия и наличия недренированных затеков по ходу свища. Для этого вводим фистулоскоп через наружное отверстие свищевого хода и осуществляем непрерывную подачу 1 % раствора глицин-маннитола. Кончик обтуратора должен быть внизу изображения как ориентир в пространстве при фистулоскопии. Свищевой ход четко визуализируется на экране эндоскопической стойки (рис. 2).

Иногда наружное отверстие свища очень плотно окружено рубцовыми тканями и не позволяет провести фистулоскоп. В таких случаях мы рекомендуем выполнять иссечение наружного отверстия. Постоянная инсуфляция раствора глицин-маннитола позволяет раскрыть стенки свищевого хода и провести фистулоскоп по направлению к внутреннему отверстию под визуальным контролем, слегка корректируя его направление влево, вправо, вверх, вниз – это позволяет спрямить ход свища. Спинальная анестезия облегчает



Рис. 1. *Фистулоскоп*
Fig. 1. *Fistuloscope*



Рис. 2. *Фистулоскопия с ирригацией 1 % раствора глицин-маннитола*
Fig. 2. *Fistuloscopy with irrigation with 1 % glycine-mannitol solution*

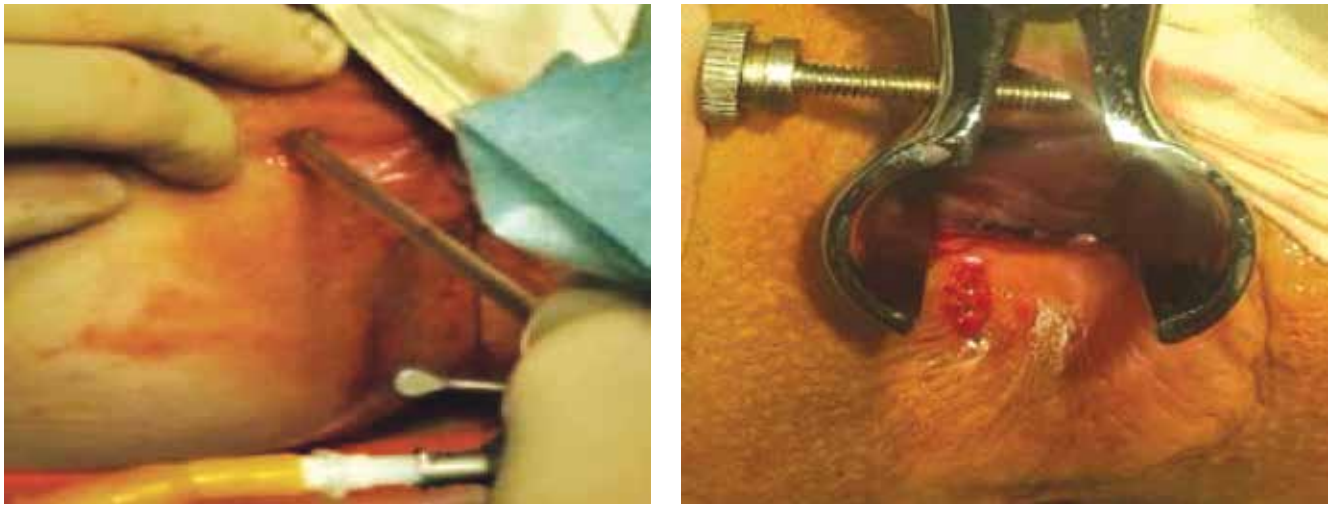


Рис. 3. *Визуализация места открытия внутреннего отверстия*
Fig. 3. *Visualization of the internal opening and its location*

этот процесс. Хорошая визуализация достигается постоянной инсуфляцией раствора глицин-маннитола и помогает найти путь к внутреннему отверстию (рис. 3).

В этот момент ассистент с помощью анального зеркала раскрывает анальный канал, и можно увидеть пучок света на конце фистулоскопа у устья внутреннего отверстия свищевого хода. Иногда внутреннее отверстие настолько узкое, что можно увидеть лишь световой пучок под слизистой оболочкой анального канала. Хирург прошивает место расположения внутреннего отверстия 2–3 швами с противоположных сторон внутреннего отверстия (рис. 4).

Хирургический этап. Основной задачей этого этапа является облитерация свищевого хода изнутри. Для этого мы из рабочего канала фистулоскопа удаляем обтуратор и заводим монополярный шаровидный электрод, которым осуществляем тщательную коагуляцию стенок свища сантиметр за сантиметром, медленно продвигаясь по направлению от наружного



Рис. 4. *Прошивание проекции внутреннего отверстия свища*
Fig. 4. *Suturing the projection of the fistula internal opening*



Рис. 5. *Аблация свища изнутри монополярным шаровидным электродом*
Fig. 5. *Fistula ablation from its inner side with a monopolar spherical electrode*



Рис. 6. *Прошивание слизистой оболочки в проекции внутреннего отверстия с помощью линейного степлера*
Fig. 6. *Suturing the mucosa in the projection of the internal opening using a linear stapler*

отверстия к внутреннему, визуализируя все вторичные свищевые ходы и полости (рис. 5).

После того как коагуляция выполнена, в просвет свища заводим эндоскопическую щеточку и тщательно удаляем с ее помощью весь детрит. Затем еще раз промываем просвет свищевого канала 1 % раствором глицин-маннитола. Далее подтягиваем прошитые ранее в проекции внутреннего отверстия лигатуры, чтобы получилось возвышение наподобие пика вулкана, заводим линейный степлер и прошиваем слизистую оболочку у основания возвышения слизистой, созданного за счет тракции за лигатуры, в проекции внутреннего отверстия свища. Если вокруг внутреннего отверстия имеются выраженные рубцовые ткани, мы выполняем укрытие внутреннего отверстия по методике перемещенного лоскута – ERAF. Скрепочный шов дополнительно герметизируем каплей цианоакрилового клея при помощи тоненького катетера. Важно следить, чтобы клей не попал в свищевой канал – это может привести к нарушению оттока из него детрита и остатков крови и к развитию парапроктита (рис. 6).

В период с сентября 2017 г. по август 2019 г. мы прооперировали по методике VAAFT 112 пациентов со сложными свищами прямой кишки. Все свищи, которые нельзя было иссечь, мы относили к сложным [8]. Свищи стратифицировали согласно классификации Parks [9]. Критерием исключения были свищи при болезни Крона и простые свищи. Предоперационное обследование включало клинический, биохимический анализы крови, коагулограмму, клинический анализ мочи, колоноскопию, рентгенографию грудной клетки. Исследование проведено по согласованию с этическим комитетом, все пациенты подписали информированное согласие на проведение процедуры. Двадцать девять пациентов не нуждались в дополнительном обследовании и предоперационной подготовке, и у них классификация свищей проведена при колопроктологическом осмотре. Восемнадцати пациентам выполнена магнитно-резонансная томография малого таза или трансректальное ультразвуковое исследование; 65 пациентов до обращения в центр уже прошли магнитно-резонансную томографию малого таза, трансректальное ультразвуковое исследование или фистулографию.

Послеоперационный контрольный осмотр проводили через 2, 6, 12 мес после процедуры VAAFT, а впоследствии – раз в год. Восемнадцать пациентов были опрошены по телефону через год после операции; 93 из 112 пациентов были проконтролированы в течение 6 мес после операции, при этом медиана наблюдения составила 13 (6–60) мес.

Результаты

В исследование было включено 69 мужчин и 43 женщины, медиана возраста составила 42 (21–77) года. Тридцать пять пациентов уже переносили операцию по поводу сложного свища прямой кишки, 7 из них перенесли более 5 оперативных вмешательств. У 3 пациентов ранее была сформирована отключающая колостома. Восемьдесят четыре (75 %) пациента имели

высокие транссфинктерные свищи (с вовлечением более 1 см порции наружного сфинктера), 11 (9,8 %) – экстрасфинктерный свищ (в 8 случаях – как результат предшествующего лечения и в 3 случаях – посттравматические), 7 (6,3 %) – супрасфинктерный свищ, 10 (8,9 %) – подковообразный. В 104 (92,9 %) случаях свищевой ход был единичный, в то время как в 8 (7,1 %) случаях отмечалось 2 свищевых хода. В 19 (17 %) случаях внутреннее отверстие открывалось в проекции анального канала, в 84 (75 %) – в проекции зубчатой линии и в 11 (9,8 %) – в прямой кишке. У 93 (83 %) пациентов внутреннее отверстие имело диаметр менее 5 мм, в остальных 19 (16,7 %) случаях внутреннее отверстие определялось лишь как проекция светового пучка на конце фистулоскопа под слизистой оболочкой. Продолжительность операции прогрессивно уменьшалась с течением накопления опыта (от 2 ч до 30 мин) с улучшением кривой обучения. Значимых осложнений – развития острого парапроктита, нагноения параректальной клетчатки или кровотечения – выявлено не было, однако отмечено 2 случая послеоперационной задержки мочи. У 1 пациента возник отек мошонки, вызванный инфильтрацией ирригационного раствора после разрыва стенки свища. Случаев развития аллергической реакции на цианоакриловый клей не выявлено. Все больные были выписаны в день операции. Большинство пациентов отмечали приемлемый уровень боли как в раннем, так и в отсроченном послеоперационном периоде.

Анализ боли проводили согласно визуально-аналоговой шкале, при этом среднее значение составило 4,5 балла (при значениях шкалы от 1 до 10 баллов) в течение первых 48 ч. Ни один из пациентов не отметил сохранение болевого синдрома через неделю после операции. Двадцать четыре (21,4 %) пациента не принимали обезболивающие, в то время как 56 (50 %) пациентов нуждались в приеме нестероидных противовоспалительных средств в течение 1 сут после операции, 23 (20,5 %) принимали нестероидные противовоспалительные средства в течение 3–4 сут, и только у 9 (8 %) пациентов потребовалось обезболивание нестероидными противовоспалительными средствами в течение 1 нед. В последней группе пациентов прошивание внутреннего отверстия свищевого хода выполнялось выше зубчатой линии в проекции слизистой оболочки прямой кишки и не могло быть причиной болевого синдрома. Первичное заживление свища отмечено у 98 (87,5 %) пациентов в течение 2–3 мес. После операции у 14 (12,5 %) пациентов заживление не отмечено; 11 пациентам из 14 выполнена повторная операция по методике VAAFT, из них у 4 отмечен рецидив, 7 находятся под наблюдением без признаков рецидива в течение 6 мес. Прослежены в течение минимум 12 мес 89 пациентов, из них у 73 (82 %) диагностировано первичное заживление свища. Оценка анальной инконтиненции показала, что ни один пациент не отметил ухудшение функции анального держания после операции. Среди работающих пациентов максимальный период нетрудоспособности после операции составил 3 сут.

Обсуждение

Методика VAAFT состоит из 2 основных этапов: ревизия свищевого хода и идентификация внутреннего отверстия, закрытие свищевого канала с минимальным повреждением волокон анального сфинктера. Иссечение свищевого канала или вскрытие его в просвет кишки является «золотым стандартом» в хирургическом лечении лишь в случае незначительного вовлечения волокон анального сфинктера. Традиционное хирургическое лечение сложных свищей может приводить к развитию явлений анальной недостаточности, в связи с чем поиск новых малотравматичных методов лечения является актуальной задачей современной колопроктологии. В данных клинических ситуациях преимущество технологии VAAFT заключается в идентификации внутреннего отверстия, его полном устранении, очистке свищевого тракта от детрита и аблации с помощью монополярной коагуляции. При этом не повреждаются волокна сфинктера прямой кишки. На данный момент существует ряд сфинктеросохраняющих малоинвазивных технологий при лечении сложных криптогландулярных свищей, одним из которых является ERAF – методика перемещенного слизистого (слизисто-мышечного, полностенного) или эндодермального лоскута, которая технически сложна и сопряжена с риском развития некроза низведенного лоскута, что приводит к рецидивам у 2–54 % пациентов [10–14]. В большинстве случаев это связано с натяжением лоскута, что приводит к недостаточности кровоснабжения в нем или к отеку тканей в месте выкраивания лоскута и также нарушению микроциркуляции. Кроме того, лечение свищей с помощью методики ERAF приводит к развитию явлений анальной инконтиненции, частота которых может достигать до 35 % по данным ряда исследований [14]. Лечение свищей прямой кишки с помощью введения в просвет фибринового биологического клея – технически простая методика, но результаты ее внедрения в активную клиническую практику показали лишь 16 % заживления свищей по отдаленным данным [15–20]. Очень похожая методика с применением биодеградируемых обтураторов, которые закрывают просвет свищевого канала и выполняют функцию биологического каркаса для образования соединительной ткани, оказалась достаточно дорогостоящей с результативностью в диапазоне 29–87 % [22–26]. Другим современным сфинктеросохраняющим методом является перевязка свищевого кода в межсфинктерном пространстве – LIFT. По своей сути эта методика схожа с технологией VAAFT. Основная задача, достигаемая при этом – надежное закрытие свищевого хода максимально близко

к его внутреннему отверстию. Частота заживления свищей после лечения по технологии LIFT достигает 57,0–94,4 % [5, 27–29]. Сложной задачей при выполнении методики LIFT является перевязка свищевого хода в межсфинктерном пространстве при высоких транссфинктерных свищах, а также в случае прохождения свищевого канала в интерсфинктерном пространстве на значительном протяжении. Кроме того, хирургическая травма в межсфинктерном пространстве может привести к нарушению микроциркулярного кровоснабжения внутреннего сфинктера и слизистой оболочки на ограниченном участке и, следовательно, быть предиктором увеличения риска развития рецидива [30]. В любом случае данная методика подразумевает разрез в перианальной области, чего не происходит при технологии VAAFT. Первоначально A.G. Parks предложил лечение высоких свищей прямой кишки с помощью иссечения внутреннего отверстия и частично волокон внутреннего сфинктера с криптогландулярной тканью и последующим расширением наружного отверстия, через которое осуществлялся кюретаж оставшейся части свищевого канала [8]. Суть метода заключается в устранении внутреннего отверстия, при этом не повреждаются волокна наружного сфинктера. S. Athanasiadis и соавт. [31], сравнивая технику лечения свищей по A.G. Parks с методикой VAAFT, заключили, что последняя менее травматична, а ряд авторов, применяющих технологию VAAFT в клинической практике, сообщили о 59 % случаев первичного заживления свищей прямой кишки [32]. Описана еще одна современная сфинктеросохраняющая технология лечения свищей прямой кишки – FiLaC – лазерная аблация свищевого хода [33]. По данным ряда авторов, сочетание методики FiLaC с дополнительным укрытием внутреннего отверстия перемещенным лоскутом привело к излечению 14 (82,3 %) пациентов из 17, включенных в исследование. При этом медиана срока наблюдения составила 9 мес. Отличие методики LIFT от VAAFT заключается лишь в том, что она выполняется без визуального контроля и не позволяет визуализировать наличие вторичных свищевых ходов, слепых затеков. Однако данный недостаток может быть нивелирован за счет проведения предоперационного эндоректального 3D ультразвукового исследования, позволяющего идентифицировать наличие затеков и разветвлений свищевого хода, – в таком случае устанавливается дренирующий сетон на 4–8 нед с последующим хирургическим лечением свища. Преимуществами техники VAAFT являются точная идентификация внутреннего отверстия и подробная визуализация топографии свищевого канала. Мы считаем, что сочетание методов прямой визуализации с надежными способами закрытия внутреннего отверстия и облитерации свищевого канала является залогом успешного лечения сложных свищей прямой кишки, позволяющим сохранить запирательную функцию анального сфинктера.

Наши данные по наблюдению за пациентами в течение 1 года после лечения свищей прямой кишки по методу VAAFT демонстрируют до 82 % случаев закрытия свищевого хода. Эти результаты коррелируют с данными H. Ortiz и соавт., применявших данную методику в своей клинике [34]. Что касается экономической эффективности, то набор для фистулоскопии легко стерилизуется и может быть использован многократно. Стоимость процедуры увеличивается, если для закрытия внутреннего отверстия используется линейный сшивающий аппарат, но в таком случае альтернативой может быть укрытие внутреннего отверстия методом перемещенного лоскута. Современная малая проктология невозможна без применения инновационных малоинвазивных технологий, стоимость которых достаточно велика, но это может быть нивелировано за счет сокращения срока пребывания пациента в стационаре и повышения качества жизни больных путем минимизации риска развития явлений анальной инконтиненции и уменьшения необходимости в послеоперационных амбулаторных приемах.

Выводы

Видеоассистированная методика лечения свищей прямой кишки – VAAFT – является малоинвазивной, сфинктеросохраняющей и безопасной. Преимущества данной технологии заключаются в том, что она выполняется в амбулаторных условиях (не требует госпитализации в стационар), позволяет проводить точную идентификацию расположения внутреннего отверстия и топографии свищевого хода, малотравматична, позволяет сократить послеоперационный период и обладает высокими функциональными результатами.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Garcia-Aguilar J., Belmonte C., Wong W.D. et al. Anal fistula surgery. Factors associated with recurrence and incontinence. Dis Colon Rectum 1996;39:723–9. DOI: 10.1007/BF02054434.
2. Sangwan Y.P., Rosen L., Riether R.D. et al. Is simple fistula-in-ano simple? Dis Colon Rectum 1994;37:885–9. DOI: 10.1007/BF02052593.
3. Ritchie R.D., Sackier J.M., Hodde J.P. Incontinence rates after cutting seton treatment for anal fistula. Colorectal Dis 2009;11:564–71. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2008.01713.x.
4. Atkin G.K., Martins J., Tozer P. et al. For many high anal fistulas, lay open is still a good option. Tech Coloproctol 2011;15:143–50. DOI: 10.1007/s10151-011-0676-6.
5. Rojanasakul A. LIFT procedure: a simplified technique for fistula-in-ano.

Tech Coloproctol 2009;13:237–40. DOI: 10.1007/s10151-009-0522-2.
6. Lupinacci R.M., Vallet C., Parc Y. et al. Treatment of fistula-in-ano with the Surgisis AFP™ anal fistula plug. Gastroenterol Clin Biol 2010;34:549–53. DOI: 10.1016/j.gcb.2009.06.021.
7. Cirocchi R., Santoro A., Trastulli S. et al. Meta-analysis of fibrin glue versus surgery for treatment of fistula-in-ano. Ann Ital Chir 2010;81:349–56.
8. Parks A.G., Stitz R.W. The treatment of high fistula-in-ano. Dis Colon Rectum 1976;19:487–99. DOI: 10.1007/BF02590941.
9. Parks A.G., Gordon P.H., Hardcastle J.D. A classification of fistula-in-ano. Br J Surg1976;63:1–12. DOI: 10.1002/bjs.1800630102.
10. Aguilar P.S., Plasencia G., Hardy T.G.Jr. et al. Mucosal advancement in the treatment of anal fistula. Dis Colon Rectum 91985;28:496–8. DOI: 10.1007/BF02554093.
11. Ozuner G., Hull T.L., Cartmill J., Fazio V.W. Long-term analysis of the use of transanal rectal advancement flaps for complicated anorectal/vaginal fistulas. Dis Colon Rectum 1996;39:10–4. DOI: 10.1007/BF02048261.
12. Schouten W.R., Zimmermann D.D., Briel J.W. Transanal advancement flap repair of transsphincteric fistulas. Dis Colon Rectum 1999;42:1419–23. DOI: 10.1007/BF02235039.
13. Mizrahi N., Wexner S.D., Zmora O. et al. Endorectal advancement flap: are there predictors of failure? Dis Colon Rectum 2002;45:1616–21. DOI: 10.1097/01.DCR.0000037654.01119.CD.
14. Sonoda T., Hull T., Piedmonte M.R., Fazio V.W. Outcomes of primary repair of anorectal and rectovaginal fistulas using the endorectal advancement flap. Dis Colon Rectum 2002;45:1622–8. DOI: 10.1007/s10350-004-7249-y.
15. Sentovich S.M. Fibrin glue for all anal fistulas. J Gastrointest Surg 2001;5:158–61. DOI: 10.1016/s1091-255x(01)80028-7.
16. Buchanan G.N., Bartram C.I., Phillips R.K.S. et al. Efficacy of fibrin sealant in the management of complex anal fistula: a prospective trial. Dis Colon Rectum 2003;46:1167–74. DOI: 10.1007/s10350-004-6708-9.
17. Sentovich S.M. Fibrin glue for anal fistulas: long-term results. Dis Colon Rectum 2003;46:498–502. DOI: 10.1007/s10350-004-6589-y.
18. Gisbertz S.S., Sosef M.N., Festen S. et al. Treatment of fistulas in ano with fibrin glue. Dig Surg 2005;22:91–4. DOI: 10.1159/000085299.
19. Ellis C.N., Clark S. Fibrin glue as an adjunct to flap repair of anal fistulas: a randomized, controlled study. Dis Colon Rectum 2996;49:1736–40. DOI: 10.1007/s10350-006-0718-8.
20. Williams J.G., Farrands P.A., Williams A.B. et al. The treatment of anal fistula: ACPGBI position statement. Colorectal Dis 2007;9:18–50. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2007.01372.x.
21. Adamina M., Hoch J.S., Burnstein M.J. To plug or not to plug: a cost-effectiveness analysis for complex anal fistula. Surgery 2010;147:72–8.
22. Johnson E.K., Gaw J.U., Armstrong D.N. Efficacy of anal fistula plug vs. fibrin glue in closure of anorectal fistulas. Dis Colon Rectum 2006;49:371–6. DOI: 10.1007/s10350-005-0288-1.
23. Christoforidis D., Etzioni D.A., Goldberg S.M. et al. Treatment of complex anal fistulas with the collagen fistula plug. Dis Colon Rectum 2008;51:1482–7. DOI: 10.1007/s10350-008-9374-5.
24. Lawes D.A., Efron J.E., Abbas M. et al. Early experience with the bioabsorbable anal fistula plug. World J Surg 2008;32: 1157–9. DOI: 10.1007/s00268-008-9504-1.
25. Malik A.I., Nelson R.L. Surgical management of anal fistulae: a systematic review. Colorectal Dis 2008;10:420–30. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2008.01483.x.
26. Wang J.Y., Garcia-Aguilar J., Sternberg J.A. et al. Treatment of transsphincteric anal fistulas: are fistula plugs an acceptable alternative? Dis Colon Rectum 2009;52: 692–7. DOI: 10.1007/DCR.0b013e31819d473f.
27. Rojanasakul A., Pattanaarun J., Sahakitrungruang C., Tantiphlachiva K. Total anal sphincter saving technique for fistulain-ano: the ligation of intersphinteric fistula tract. J Med Asso Thai 2007;90:581–6.
28. Shanwani A., Nor A.M., Amri N. Ligation of the intersphincteric fistula tract (LIFT): a sphincter-saving technique for fistula-in-ano. Dis Colon Rectum 2010;53:39–42. DOI: 10.1007/DCR.0b013e3181c160c4.
29. Bleier J.I., Moloo H., Goldberg S.M. Ligation of the intersphincteric fistula tract: an effective new technique for complex fistulas. Dis Colon Rectum 2010;53:43–6. DOI: 10.1007/DCR.0b013e3181bb869f.
30. Lunniss P.J. LIFT procedure: a simplified technique for fistula-in-ano. Tech Coloproctol 2009;13:241–2. DOI: 10.1007/s10151-009-0523-1.
31. Athanasiadis S., Helmes C., Yazigi R., Kohler A. The direct closure of the internal fistula opening without advancement flap for transsphicteric fistulas-in-ano. Dis Colon Rectum 2004;47:1174–80. DOI: 10.1007/s10350-004-0551-x.
32. Thomson W.H., Fowler A.L. Direct appositional (no flap) closure of deep anal fistula. Colorectal Dis 2004;6:32–6. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2004.00485.x.
33. Wilhelm A. New technique for anal fistula repair using a novel radial emitting laser probe (FILAC™). Tech Coloproctol 2011; 15:239. DOI: 10.1007/s10151-011-0726-0.
34. Ortiz H., Marzo M., De Miguel M. et al. Length of follow-up after fistulotomy and fistulectomy associated with endorectal advancement flap repair for fistula in ano. Br J Surg 2008;95:484–7. DOI: 10.1002/bjs.6023.

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

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики
Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Клиническая больница» Управления делами Президента Российской Федерации.
Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Compliance with patient rights and principles of bioethics
The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Clinical Hospital of the Presidential Administration of Russian Federation.
All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 31.08.2020. **Принята к публикации:** 22.10.2020.
Article submitted: 31.08.2020. **Accepted for publication:** 22.10.2020.

Лапароскопическая экстралеваторная брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки: отдаленные результаты

М.А. Данилов, А.В. Леонтьев, А.Б. Байчоров, З.М. Абдулатипова, Г.Г. Саакян

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

***Контакты:** Михаил Александрович Данилов m.danilov@mknc.ru*

***Цель исследования** – сравнительная оценка непосредственных и отдаленных онкологических результатов выполнения лапароскопических экстралеваторных и традиционных брюшно-промежностных экстирпаций (БПЭ) прямой кишки.*
***Материалы и методы.** В ретроспективное исследование были включены данные 92 пациентов, оперированных в объеме лапароскопической традиционной и экстралеваторной БПЭ прямой кишки по поводу рака нижнеампулярного отдела прямой кишки. Критериями включения были опухоли нижнеампулярного отдела прямой кишки, исключающие выполнение сфинктеросохраняющих хирургических вмешательств, и возраст пациентов до 75 лет. Критерии исключения: наличие отдаленных метастазов у пациентов, гистологически подтвержденный плоскоклеточный рак. Проводился анализ непосредственных и отдаленных результатов.*
***Результаты.** В основную группу были включены пациенты, которым выполнялась экстралеваторная БПЭ прямой кишки (n = 62), в контрольную группу – пациенты, которым проводилась традиционная БПЭ прямой кишки (n = 30). В группе пациентов, оперированных в объеме экстралеваторной БПЭ, неоадъювантную химиолучевую терапию получили 42 (67,7 %) пациента из 62 против 19 (63,3 %) пациентов из 30 в группе традиционной БПЭ; статистически значимой разницы не было (p = 0,21). По качеству макропрепарата в группе экстралеваторной БПЭ результаты были достоверно лучше по сравнению с группой традиционной БПЭ (p = 0,001). В группе экстралеваторной БПЭ достоверно чаще выполнялась пластика промежности по сравнению с группой традиционной БПЭ (p = 0,001). Осложнения – дизурические явления, гнойно-воспалительные изменения промежностной раны, промежностная грыжа – встречались достоверно чаще в группе традиционной БПЭ, чем в группе экстралеваторной БПЭ (p >0,05). По показателям общей и безрецидивной выживаемости группы статистически значимо различались: 5-летняя общая выживаемость в основной группе составила 90 % против 62,5 % в контрольной группе (p = 0,03); 5-летняя безрецидивная выживаемость в основной и контрольной группах составила 98,5 и 65 % соответственно (p = 0,01).*
***Выводы.** Экстралеваторная БПЭ прямой кишки является более радикальным онкологическим вмешательством в лечении рака прямой кишки по сравнению с традиционной техникой за счет меньшего риска получения положительной циркулярной границы резекции и, как следствие, получения преимуществ в частоте местного рецидива, общей и безрецидивной выживаемости.*

***Ключевые слова:** рак прямой кишки, экстралеваторная брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки, неоадъювантная химиолучевая терапия*

***Для цитирования:** Данилов М.А., Леонтьев А.В., Байчоров А.Б. и др. Лапароскопическая экстралеваторная брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки: отдаленные результаты. Тазовая хирургия и онкология 2020;10(3–4):34–42.*

DOI: 10.17650/2686-9594-2020-10-3-4-34-42

CC BY

Laparoscopic extralevator abdominoperineal extirpation of the rectum: long-term results

M.A. Danilov, A.V. Leontyev, A.B. Baychorov, Z.M. Abdulatipova, G.G. Saakyan

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

***Objective:** comparative assessment of long-term oncological results of laparoscopic extralevator and traditional abdominal-perineal resection (APR).*
***Materials and methods.** The analysis of immediate and long-term oncological results of treatment of 92 patients who underwent traditional laparoscopic and extralevator APR for low rectal cancer. Inclusion criteria were tumors of the lower ampullar rectum, excluding the performance of sphincter-sparing surgical interventions, and patients' age up to 75 years. Exclusion criteria: distant metastases, histologically confirmed squamous cell carcinoma. Analysis of immediate and long-term results was carried out.*
***Results.** The main group included patients who underwent extralevator APR (n = 62), patients in the control group (n = 30) underwent traditional APR. There were no significant differences in the type of neoadjuvant and adjuvant treatment in the comparison groups (p >0.05). In the group of patients operated on in the volume of extralevator APR, 42 received neoadjuvant chemoradiotherapy versus 19 patients in the group of traditional APR, there was no statistically significant difference (p = 0.21). In the extralevator APR group, perineal plastic surgery was performed significantly more often than in the traditional APR group (p = 0.001). When evaluating the immediate results, there was a statistically significant difference in the total number of complications between the study groups, such complications as bladder dysfunction following after surgery, inflammatory pelvic disease in the perineal wound, perineal hernia occurred significantly more often in the traditional APR group than in the extralevator APR group (p >0.05). In terms of overall and disease-free survival, the groups differed statistically significantly: 5-year overall survival in the main group was 90 % versus 62.5 % in the control group (p = 0.03), 5-year*

disease-free survival in the main group was 98.5 % versus 65 % in the control group, respectively (p = 0.01).
Conclusions. *Extralevator APR of the rectum is the most radical surgical intervention than with the traditional APR technique due to the lower risk of a positive circumferention resection margin, therefore, reducing the incidence of local recurrence, and as a result, improving overall and disease-free survival rates compared to the traditional technique.*

Key words: *rectal cancer, extralevator abdomino-perineal resection, neoadjuvant chemoradiotherapy*

For citation: *Danilov M.A., Leontyev A.V., Baychorov A.B. et al. Laparoscopic extralevator abdominoperineal extirpation of the rectum: long-term results. Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology 2020;10(3–4):34–42. (In Russ.).*

Введение

Экстралеваторная брюшно-промежностная экстирпация (эБПЭ) прямой кишки была введена в хирургическую практику с целью снижения частоты интраоперационной непреднамеренной перфорации опухоли (НПО), положительной циркулярной границы резекции (ЦГР) и, таким образом, уменьшения количества местных рецидивов, которые отмечаются при выполнении традиционной брюшно-промежностной экстирпации (тБПЭ) прямой кишки [1, 2]. Эти преимущества экстралеваторной методики связаны с отсутствием «хирургической талии», которая располагается на расстоянии 3,5–4,2 см от анального отверстия при выполнении тБПЭ прямой кишки [3]. Тем не менее, по данным 2 популяционных исследований и 1 метаанализа, результаты выполнения эБПЭ и тБПЭ были сопоставимы, т. е. не демонстрировали преимуществ экстралеваторной методики [4–6]. Таким образом, не получено однозначного ответа на вопрос, какая из этих методик онкологически более радикальная. С другой стороны, на основании данных метаанализа, в который вошли несколько рандомизированных исследований, было продемонстрировано, что лапароскопический доступ в хирургии рака прямой кишки безопасен и эффективен. Однако в литературе сравнительный анализ непосредственных и отдаленных результатов выполнения лапароскопических эБПЭ и тБПЭ встречается редко.

Цель исследования – сравнение непосредственных и отдаленных онкологических результатов выполнения лапароскопических эБПЭ и тБПЭ прямой кишки.

Материалы и методы

Нами был проведен ретроспективный анализ данных пациентов, которым в период с 2009 по 2018 г. были выполнены операции в объеме брюшно-промежностной экстирпации (БПЭ) прямой кишки. В анализ были включены пациенты с диагнозом рака нижнеампулярного отдела прямой кишки I–III стадии (≤5 см от анального отверстия до нижней границы опухоли). Критериями исключения являлись наличие отдаленных метастазов у пациентов и гистологически подтвержденный диагноз плоскоклеточного рака анального канала. Всем пациентам на предоперационном этапе выполнялась колоноскопия с биопсией и проведением гистологического исследования. В исследование включены пациенты с гистологическим типом опухоли «аденокарцинома прямой кишки». Клиническое стадирование проводили на основании данных рентгенографии органов грудной клетки, ультразвукового исследования органов брюшной полости, компьютерной томографии органов грудной клетки и брюшной полости с внутривенным контрастированием и магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов малого таза. Если пациентам 1-м этапом проводилось неоадъювантное лечение, через 6–7 нед после завершения лечения им выполняли контрольные исследования (компьютерная томография органов брюшной полости и МРТ органов малого таза) для оценки эффективности лечения, хирургическое вмешательство выполняли через 8–10 нед после завершения курса химиотерапии или химиолучевой терапии (ХЛТ). В послеоперационном периоде адъювантную химиотерапию (схема FOLFOX/XELOX) проводили согласно действующим клиническим рекомендациям.

Хирургические вмешательства выполняли лапароскопическим доступом. Абдоминальные этапы операции в обеих группах были аналогичными, проводились медиолатеральная мобилизация сигмовидной кишки, лигирование нижних брыжеечных сосудов, мобилизация прямой кишки в аваскулярном слое с соблюдением принципов тотальной мезоректумэктомии, на уровне дистальной трети сигмовидной кишки и ректосигмоидного отдела толстой кишки выполнялась резекция с формированием одноствольной сигмостомы в левой половине передней брюшной стенки в проекции прямой мышцы живота. Промежностный этап в группе тБПЭ осуществляли в положении пациента на столе в литотомической позиции или позиции Lloyd Davies, а в группе эБПЭ после завершения абдоминального этапа с формированием сигмостомы пациентов переворачивали на живот в позицию “jackknife”, и проводили им мобилизацию нижнеампулярного отдела прямой кишки с широким иссечением мышц леваторов с дезартикуляцией копчика и последующей пластикой дефекта промежности ягодичными кожно-мышечными лоскутами. Во всех случаях ушивание тазовой брюшины не проводилось. Установку дренажей в полость малого таза осуществляли через контрапертуру на передней брюшной стенке в области стояния рабочего лапаропорта.

Целями патоморфологического исследования являлись изучение типа и дифференцировки опухоли, количества удаленных и пораженных лимфатических

узлов, оценка ответа на предшествующее лечение (патоморфоз), а также одного из самых основных показателей качества хирургии – ЦГР. Всех пациентов наблюдали по программе мониторинга больных колоректальным раком: в течение 1-го года контрольные исследования проводили каждые 3 мес, далее в течение 4 лет – каждые полгода. Данные всех визитов и обследований были занесены в базу данных (Microsoft Office Excel 2010), статистическую обработку данных проводили с помощью программного обеспечения IBM SPSS Statistics. Оценку показателей выживаемости выполняли по методу Каплана–Мейера с применением *log-rank*-теста для сравнения кривых показателя выживаемости. Медианы сравнивали по критерию Манна–Уитни с использованием χ^2 Пирсона для качественных критериев. Доверительный интервал при всех сравнениях составил 95 %.

Результаты

В основную группу включены 62 пациента, которым была выполнена эБПЭ, в контрольную – 30 пациентов, которым выполнялась тБПЭ прямой кишки. Разница в числе пациентов в группах объясняется тем, что после 2011 г. операцией выбора при раке нижнеампулярного отдела прямой кишки стала именно экстралеваторная модификация БПЭ и традиционные экстирпации рутинно не выполнялись. Группы не различались по демографическим показателям (пол, возраст, индекс массы тела), а также по статусу ECOG и ASA и стадии опухолевого процесса (табл. 1). Также в группах не было различий в числе пациентов, получивших неоадъювантное лечение (41 (66 %) пациент в основной группе и 19 (63 %) пациентов в контрольной группе, $p = 0{,}2$).

Продолжительность операции в основной группе была больше, чем в контрольной (273,6 ± 67,5 и 213,4 ± 35,3 мин соответственно, $p = 0{,}07$), различия были статистически незначимыми (табл. 2). При этом интраоперационная кровопотеря при выполнении эБПЭ была значимо меньше (86,4 ± 53,7 и 112,6 ± 76,5 мл соответственно, $p = 0{,}04$).

На протяжении времени совершенствовалась хирургическая техника абдоминального и промежностного этапов операции, происходила модификация приемов, сокращалось время между этапами. Все это нашло отражение в постепенном уменьшении продолжительности оперативного вмешательства и уменьшении величины кровопотери до достижения плато (рис. 1).

Группы не различались по количеству исследованных лимфатических узлов в удаленных препаратах (среднее количество исследованных узлов составило 25,2 ± 7,1), а среднее количество пораженных лимфатических узлов составило от 1 до 5. Также группы не различались по поперечному размеру опухоли, средние значения были сопоставимы (5,5 ± 1,4 и 6,2 ± 1,9 см соответственно, $p = 0{,}23$). Возможно, незначительная разница в средних размерах опухоли могла послужить фактором риска получения НПО и положительной ЦГР. В основной группе не было ни одного случая НПО и положительной ЦГР, в контрольной группе частота НПО составила 17 % (5 случаев из 30), $p = 0{,}001$, а частота положительной ЦГР – 13 % (4 случая из 30), $p = 0{,}001$. Полный клинический ответ был крайне низким и составил 7,4 и 5 % соответственно, $p = 0{,}16$.

В основной группе 38 % пациентов проведена пластика ягодичными лоскутами. В литотомической позиции пациента на операционном столе выполнение подобного хирургического приема технически сложно. В различные сроки после операции у 2 (3 %) пациентов группы эБПЭ диагностированы промежностные грыжи, обоим пациентам пластика промежности не требовалась. В контрольной группе, напротив, пластическое замещение раны промежности не выполнялось ни одному пациенту; в отдаленные сроки диагностированы грыжи промежности у 12 (40 %) пациентов, $p = 0{,}001$.

Дизурические явления в виде транзиторной задержки мочи наблюдались в основной группе у 4 (6 %) пациентов, в контрольной – у 6 (20 %), $p = 0{,}03$. По частоте осложнений в послеоперационном периоде (кровотечение и непроходимость) группы не различались, $p = 0{,}1$. По частоте гнойно-септических осложнений промежностной раны имелись статистически значимые различия: в основной группе данные осложнения имели место у 4 (6 %) пациентов из 62, в контрольной – у 6 (20 %) из 30, $p = 0{,}02$ (см. табл. 2). Примечательно, что у 3 (75 %) из 4 пациентов, у которых развились в послеоперационном периоде инфекционные раневые осложнения, пластика промежности не выполнялась. Из общей выборки пациентов ($n = 10$), у которых отмечены гнойно-септические осложнения, у 9 (90 %) имелись факторы риска развития раневой инфекции: повышенный индекс массы тела и сахарный диабет 2-го типа. Увеличение числа послеоперационных койко-дней в контрольной группе по сравнению с основной объясняется более высокой частотой послеоперационных осложнений, которые удлиняли продолжительность госпитализации (8,5 ± 4,4 и 11,2 ± 4,8 койко-дня в основной и контрольной группах соответственно, $p = 0{,}02$).

Учитывая, что из исследования были исключены все пациенты с метастатическим поражением, в различные сроки после операции было диагностировано прогрессирование основного заболевания в виде появления метастатических очагов в печени и легких: в основной группе у 6 (9,7 %) пациентов из 62, в контрольной – у 10 (33,3 %) пациентов из 30, $p = 0{,}002$. Местный рецидив развился у 1 (1,5 %) пациента основной группы через 18 мес (рис. 2) и у 11 (36,7 %) из 30 пациентов контрольной группы, в интервале от 17 до 40 мес после операции, $p = 0{,}002$ (табл. 3).

Медиана прослеженности значимо была больше в контрольной группе (см. табл. 3), это объясняется

Таблица 1. *Демографические и клинико-патологические характеристики пациентов исследуемых групп*

Table 1. *Demographic, clinical, and pathological characteristics of patients in the groups studied*

Показатель Parameter	**Лапароскопическая экстралеваторная брюшно-промежностная экстирпация (n = 62)** Laparoscopic extralevator abdominoperineal extirpation (n = 62)	**Лапароскопическая традиционная брюшно-промежностная экстирпация (n = 30)** Laparoscopic conventional abdominoperineal extirpation (n = 30)	p
Пол, n (%): Gender, n (%):			
мужской male	36 (58,0)	18 (60,0)	0,61
женский female	26 (42,0)	12 (40,0)	
Возраст, лет Age, years	60,3 ± 7,8	62,4 ± 8,2	0,15
Индекс массы тела Body mass index	25,2 ± 3,8	24,6 ± 3,8	0,12
Лечение, n (%): Therapy, n (%):			
неоадъювантное neoadjuvant	41 (66,0)	19 (63,0)	0,21
адъювантное adjuvant	24 (38,0)	12 (40,0)	0,56
Расстояние до нижнего полюса опухоли, см Distance to the inferior pole of the tumor, cm	3,7 ± 1,2	3,6 ± 1,2	0,23
Физический статус пациента по шкале ASA, n (%): ASA physical status, n (%):			
ASA I	3 (5,0)	1 (3,0)	0,34
ASA II	26 (42,0)	13 (43,0)	
ASA III	26 (42,0)	12 (40,0)	
ASA IV	7 (11,0)	4 (14,0)	
Клиническая стадия T, n (%): Clinical T stage, n (%):			
cT1	2 (3,0)	1 (3,0)	0,21
cT2	26 (42,0)	12 (40,0)	
cT3	24 (38,0)	13 (43,0)	
cT4	10 (16,0)	5 (14,0)	
Клиническая стадия N, n (%): Clinical N stage, n (%):			
cN0	31 (50,0)	15 (50,0)	0,41
cN1	23 (37,0)	11 (37,0)	
cN2	8 (13,0)	4 (13,0)	
Патологическая стадия T, n (%): Pathological T stage, n (%):			
pT0	3 (5,0)	1 (3,0)	0,12
pT1	1 (1,5)	1 (3,0)	
pT2	24 (39,0)	11 (36,0)	
pT3	22 (35,0)	10 (33,0)	
pT4	12 (19,0)	7 (11,0)	
Патологическая стадия N, n (%): Pathological N stage, n (%):			
pN0	38 (61,0)	19 (63,0)	0,27
pN1	18 (29,0)	9 (30,0)	
pN2	6 (9,0)	2 (6,0)	
Гистологический тип опухоли, n (%): Histological tumor type, n (%):			
аденокарцинома adenocarcinoma	60 (96,0)	29 (97,0)	0,33
муцинозная аденокарцинома mucinous adenocarcinoma	2 (3,0)	1 (3,0)	
Степень дифференцировки, n (%): Tumor differentiation grade, n (%):			
G_1	8 (13,0)	2 (6,0)	0,42
G_2	48 (77,0)	25 (83,0)	
G_3	6 (9,0)	3 (10,0)	

Таблица 2. *Сравнительная характеристика непосредственных результатов*

Table 2. *Comparison of short-term results*

Показатель Parameter	**Лапароскопическая экстралеваторная брюшно-промежностная экстирпация (n = 62)** Laparoscopic extralevator abdominoperineal extirpation (n = 62)	**Лапароскопическая традиционная брюшно-промежностная экстирпация (n = 30)** Laparoscopic conventional abdominoperineal extirpation (n = 30)	p
Продолжительность операции, мин Duration of surgery, min	273,6 ± 67,5	213,4 ± 35,3	0,07
Абдоминальный этап, мин Abdominal stage, min	155,4 ± 56,2	134,2 ± 28,6	0,06
Промежностный этап, мин Perineal stage, min	118,2 ± 38,8	79,2 ± 22,1	0,02
Интраоперационная кровопотеря, мл Intraoperative blood loss, mL	86,4 ± 53,7	112,6 ± 76,5	0,04
Количество исследованных лимфатических узлов Number of lymph nodes examined	24,3 ± 6,4	26,1 ± 7,8	0,62
Количество пораженных лимфатических узлов Number of lymph nodes affected	2,2 ± 1,4	2,5 ± 1,9	0,13
Поперечный размер опухоли, см Tumor size (transverse), cm	5,5 ± 1,4	6,2 ± 1,9	0,23
Непреднамеренная перфорация опухоли, n (%) Unintentional tumor perforation, n (%)	0	5 (17,0)	0,001
Положительная граница резекции, n (%) Positive resection margin	0	5 (17,0)	0,001
pCR (полный клинический ответ), $n/n_{ХЛТ}$* (%) pCR (complete response), n/n_{CRT}* (%)	3/42 (7,1)	1/19 (5,3)	0,16
Промежностная грыжа, n (%) Perineal hernia, n (%)	2 (3,0)	12 (40,0)	0,001
Пластика дефекта промежности, n (%) Perineal defect repair, n (%)	24 (38,0)	0	0,001
Дизурические расстройства, n (%) Dysuric disorders, n (%)	4 (6,0)	6 (20,0)	0,03
Гнойно-септические осложнения промежностной раны, n (%) Purulent septic complications of the perineal wound, n (%)	4 (6,0)	6 (20,0)	0,002
Кровотечение, n (%) Bleeding, n (%)	0	1 (3,0)	0,1
Непроходимость, n (%) Obstruction, n (%)	1 (1,5)	0	0,1
Число послеоперационных койко-дней Length of hospital stay after surgery, days	8,5 ± 4,4	11,2 ± 4,8	0,02

*$n_{ХЛТ}$ – *число пациентов, получивших неоадъювантную химиолучевую терапию.*
*n_{CRT} – *number of patients who received neoadjuvant chemoradiotherapy.*

тем, что после 2013 г. тБПЭ в нашем отделении рутинно не выполняются (74,2 ± 12,4 и 86,2 ± 17,2 мес соответственно, p = 0,04).

По общей и безрецидивной выживаемости группы значимо различались: 5-летняя общая выживаемость в основной группе составила 90 %, в контрольной – 62,5 %, p = 0,03; 5-летняя безрецидивная выживаемость в основной группе – 98,5 %, в контрольной – 65 %, p = 0,01 (рис. 3).

Обсуждение

В нашем исследовании были продемонстрированы преимущества выполнения лапароскопической эБПЭ у пациентов с нижнеампулярным раком прямой

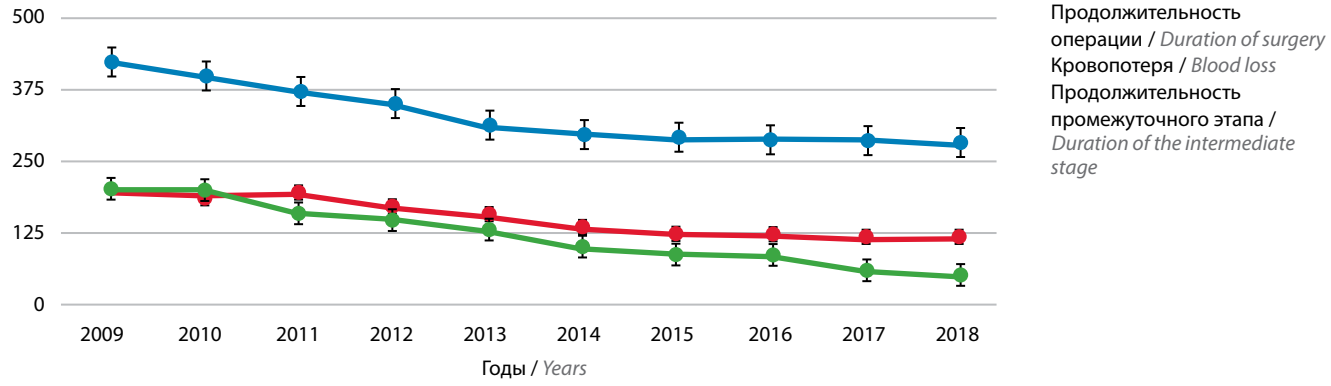


Рис. 1. *Кривая обучения при выполнении лапароскопической экстралеваторной брюшно-промежностной экстирпации*

Fig. 1. *Learning curve for laparoscopic extralevator abdominoperineal extirpation*

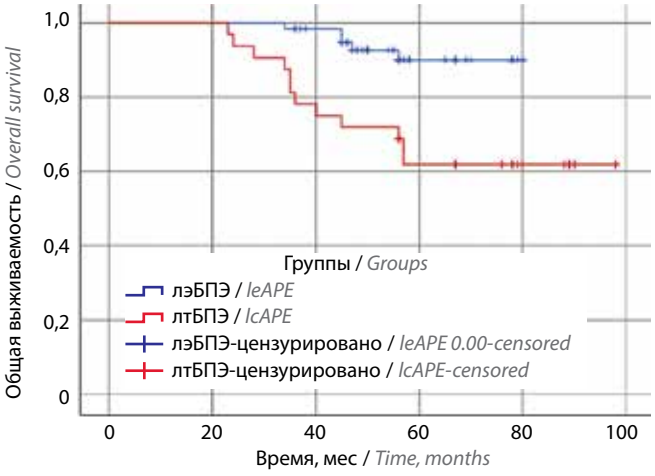


Рис. 2. *Пятилетняя общая выживаемость пациентов исследуемых групп. лэБПЭ – лапароскопическая экстралеваторная брюшно-промежностная экстирпация; лтБПЭ – лапароскопическая традиционная брюшно-промежностная экстирпация*

Fig. 2. *Five-year overall survival of patients in the groups studied. leAPE – laparoscopic extralevator abdominoperineal extirpation; lcAPE – laparoscopic conventional abdominoperineal extirpation*

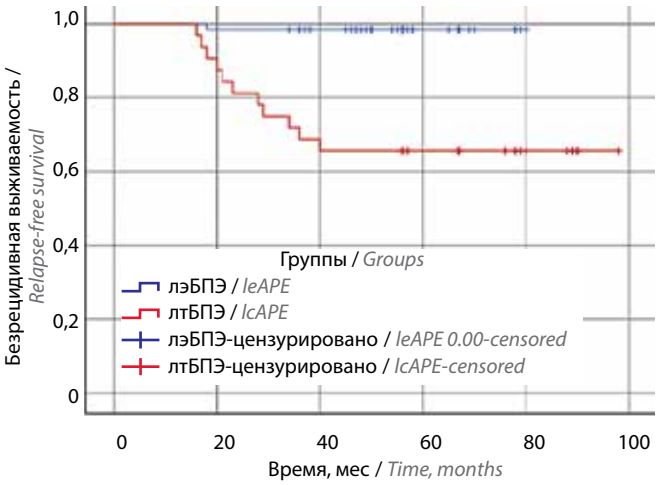


Рис. 3. *Пятилетняя безрецидивная выживаемость пациентов исследуемых групп. лэБПЭ – лапароскопическая экстралеваторная брюшно-промежностная экстирпация; лтБПЭ – лапароскопическая традиционная брюшно-промежностная экстирпация*

Fig. 3. *Five-year relapse-free survival of patients in the groups studied. leAPE – laparoscopic extralevator abdominoperineal extirpation; lcAPE – laparoscopic conventional abdominoperineal extirpation*

Таблица 3. *Сравнительная характеристика отдаленных результатов*

Table 3. *Comparison of long-term results*

Показатель Parameter	Лапароскопическая экстралеваторная брюшно-промежностная экстирпация (n = 62) Laparoscopic extralevator abdominoperineal extirpation (n = 62)	Лапароскопическая традиционная брюшно-промежностная экстирпация (n = 30) Laparoscopic conventional abdominoperineal extirpation (n = 30)	p
Местный рецидив, n (%) Local recurrence, n (%)	1 (1,5)	11 (36,7)	0,001
Отдаленные метастазы, n (%) Distant metastasis, n (%)	6 (9,7)	10 (33,3)	0,002
Смерть, n (%) Death, n (%)	5 (8,1)	12 (40,0)	0,002
Медиана прослеженности, мес Median follow-up time, months	74,2 ± 12,4	86,2 ± 17,2	0,04
Число пациентов, с которыми потеряна связь, n (%) Number of patients lost to follow-up, n (%)	1 (1,5)	1 (3,3)	0,4

кишки. Эти значимые различия наблюдались как в периоперационном периоде (меньшая кровопотеря, отсутствие НПО и положительной ЦГР) и ближайшем послеоперационном периоде (меньшее количество гнойно-септических осложнений промежностной раны и случаев развития промежностной грыжи, более короткая продолжительность пребывания в стационаре), так и в отдаленные сроки (речь идет о различиях в частоте местного рецидива и показателях безрецидивной выживаемости). Более продолжительное время оперативного вмешательства обусловлено особенностями выполнения промежностного этапа (дезартикуляция копчика, широкое иссечение ишиоректальной клетчатки) и выполнением пластического этапа ягодичными лоскутами, в связи с чем продолжительность промежностного этапа была значимо больше (118,2 ± 38,8 и 79,2 ± 22,1 мин соответственно, $p = 0,02$). Большая кровопотеря при выполнении тБПЭ обусловлена выполнением промежностного этапа в литотомической позиции. По нашему мнению, во-первых, в таком положении пациента имеет место меньшая апертура для хирургических маневров и, следовательно, менее прецизионное и технически трудоемкое выделение прямой кишки в непосредственной близости к опухоли. Во-вторых, наиболее часто кровотечения возникают в области семенных пузырьков и предстательной железы у мужчин и в области влагалища у женщин – визуализация этой области для проведения гемостаза в литотомической позиции крайне сложна [7]. По нашему мнению, наименьший объем кровопотери в группе эБПЭ связан с более прецизионным выделением прямой кишки во время промежностного этапа, которое достигается в позиции пациента “jackknife” на операционном столе; кроме того, в этой позиции при возникновении кровотечения возможно контролировать его и провести тщательный гемостаз.

Большая часть пациентов обеих групп в дооперационном периоде получили неоадъювантное лечение, этим объясняется небольшое количество пораженных лимфатических узлов в удаленных препаратах и достаточно небольшие размеры опухолей. При сравнении данных МРТ до и после облучения среднее уменьшение размеров опухоли на фоне ХЛТ составило 1,6 ± 0,6 см в общей выборке пациентов. Однако полный клинический ответ в нашем исследовании составил 7,3 % в основной группе и 5 % в контрольной, что не соответствует зарубежным данным (в среднем 10–13 %) и, вероятно, связано с режимами ХЛТ в России [8].

Частота гнойно-септических осложнений промежностной раны и большее количество дизурических явлений в контрольной группе аналогичным образом связаны с выполнением пластики дефекта промежности мышечными лоскутами и прецизионностью выполнения промежностного этапа в позиции “jackknife” у пациентов основной группы [9]. Также частоту дизурических явлений мы объясняем повреждением нейроваскулярного пучка (пучка Уэлша) при выполнении промежностного этапа в литотомическом положении больного на операционном столе – практически вслепую. Преимущества закрытия дефекта промежности мышечными лоскутами значимо снижают частоту гнойно-септических осложнений в послеоперационном периоде, это было продемонстрировано в исследованиях S. Stelzner и соавт., Z. Shen и соавт. [2, 10]. С другой стороны, на частоту гнойно-септических осложнений, несомненно, влияет предоперационная ХЛТ, поэтому оценить непосредственное влияние доступа на частоту осложнений нередко очень сложно из-за наличия множества факторов (индекс массы тела, сахарный диабет, ХЛТ, доступ, пол и т. д.) [11, 12]. С точки зрения анатомии, помимо тотальной мезоректумэктомии, при выполнении эБПЭ границы резекции значительно расширяются, увеличивается продолжительность операции и в итоге образуется большой дефект тканей промежности, и закономерно должна увеличиваться частота осложнений со стороны промежностной раны, однако в нашем исследовании результаты отличаются от данных зарубежной литературы, и мы связываем это с замещением данного дефекта мышечными лоскутами.

В основной группе пациентов нашего исследования не было случаев НПО и положительной ЦГР. Напротив, в контрольной группе эти показатели составили 17 и 13 % соответственно, что в принципе не противоречит результатам зарубежных исследований [7, 13]. I. Negoi и соавт. провели метаанализ 11 рандомизированных исследований и пришли к выводу о том, что эБПЭ позволяет значимо снизить частоту НПО и положительной ЦГР, 2 основных факторов развития местного рецидива [14]. В исследовании S. Stelzner и соавт. подчеркивается, что прецизионная идентификация анатомических ориентиров во время операции необходима для достижения отрицательной ЦГР и сохранения мочеполовой функции, это достигается выполнением диссекций в 2 плоскостях [15]. Если говорить о НПО, то чаще всего она локализуется по передней полуокружности, и ее возможно практически полностью ликвидировать, выполняя промежностный этап в позиции “jackknife” [16]. Помимо того, что НПО и положительная ЦГР больше всего влияют на развитие местного рецидива, наличие гнойно-септических осложнений раны промежности также может повышать риск рецидива заболевания: несмотря на то, что в основной группе не было ни одного случая НПО и положительной ЦГР, у 1 (1,5 %) пациента имел место локальный рецидив через 13 мес после операции. По данным мировой литературы, в среднем частота местного рецидива при выполнении эБПЭ варьирует от 0 до 7 % [17], при выполнении тБПЭ же она достигает 32 % [18].

Неоадъювантная и послеоперационная химиотерапии не только положительно влияют на непосредственные результаты лечения, но и увеличивают как общую, так и канцероспецифическую выживаемость. Однако из 17 пациентов, которые умерли, все получали лекарственное лечение в неоадъювантном режиме и после операции. Из 52 пациентов, которым была проведена только неоадъювантная терапия (34 пациента основной группы и 18 пациентов контрольной группы), коэффициент смертности значимо различался: 14 % в группе эБПЭ и 66 % в группе тБПЭ, что демонстрирует превосходство экстралеваторной методики по сравнению с традиционной; аналогичная закономерность отмечается и в зарубежных источниках [13].

Выводы

Использование лапароскопического доступа при выполнении БПЭ укорачивает сроки госпитализации и реабилитации пациентов, а применение экстралеваторной техники значимо снижает частоту местного рецидива заболевания и увеличивает общую и безрецидивную выживаемость по сравнению с традиционной методикой.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. West N.P., Anderin C., Holm K.J. et al. Multicentre experience with extralevator abdominoperineal excision for low rectal cancer. Br J Surg 2010;97:588–99. DOI: 10.1002/bjs.6916.
2. Shen Z., Ye Y., Zhang X. et al. Prospective controlled study of the safety and oncological outcomes of ELAPE procure with definitive anatomic landmarks *versus* conventional APE for lower rectal cancer. Eur J Cancer 2015;41:472–7. DOI: 10.1016/j.ejso.2015.01.017.
3. Salerno G., Chandler I., Wotherspoon A. et al. Sites of surgical wasting in the abdominoperineal specimen. Br J Surg 2008;9:1147–54. DOI: 10.1002/bjs.6231.
4. Prytz M., Angenete E., Ekelund J. et al. Extralevator abdominoperineal excision (ELAPE) for rectal cancer – short-term results from the Swedish Colorectal Cancer Registry. Selective use of ELAPE warranted. Int J Colorectal Dis 2014;29;981–7. DOI: 10.1007/s00384-014-1932-9.
5. Ortiz H., Ciga M.A., Armendariz P. et al. Multicentre propensity score matched analysis of conventional *versus* extended abdominoperineal excision for low rectal cancer. Br J Surg 2014;101:874–82. DOI: 10.1002/bjs.9522.
6. Zhou X., Sun T., Xie H. et al. Extralevator abdominoperineal excision for low rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of the short-term outcome. Colorect Dis 2015;17:474–81. DOI: 10.1111/codi.12921.
7. Wang Y.L., Dai Y., Jiang J.B. et al. Application of laparoscopic extralevator abdominoperineal excision in locally advanced low rectal. Chin M Med J (Engl) 2015;128:1340–5. DOI: 10.4103/0366-6999.156779.
8. Hussain A., Mahmood F., Torrance A.D. et al. Oncological outcomes of abdominoperineal resection for the treatment of low rectal cancer: a retrospective review of a single UK tertiary centre experience. Ann Med Surg (Lond) 2018;34:28–33. DOI: 10.1016/j.amsu.2018.06.007.
9. Colov E.P., Klein M., Gögenur I. Wound complications and perineal pain after extralevator *versus* standard abdominoperineal excision: a nationwide study. Dis Colon Rectum 2016;59:813–21. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000639.
10. Stelzner S., Hellmich G., Sims A. et al. Long-term outcome of extralevator abdominoperineal excision (ELAPE) for low rectal cancer. Int J Colorect Dis 2016;31:1729–37.
11. Foster J.D., Tou S., Curtis N.J. et al. Closure of the perineal defect after abdominoperineal excision for rectal adenocarcinoma – ACPGBI position statement. Colorect Dis 2018;20:5–23. DOI: 10.1111/codi.14348.
12. Царьков П.В., Федоров Д.Н., Кравченко А.Ю. и др. Комбинированный абдомино-транссакральный доступ с переворотом больного на живот при экстралеваторной экстирпации прямой кишки. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова 2011;(5):43. [Tsarkov P.V., Fedorov D.N., Kravchenko A.Yu. et al. Combined abdominotranssacral approach with the patient turned on the abdomen during extralevator extirpation of the rectum. Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova = Surgery. N.I. Pirogov Journal 2011;(5):43. (In Russ.)].
13. Qi X., Liu M., Tan F. et al. Laparoscopic extralevator abdominoperineal resection *versus* laparoscopic abdominoperineal resection for lower rectal cancer: A retrospective comparative study from China. Int J Surg 2019;71;158–16. DOI: 10.1016/j.ijsu.2019.09.010.
14. Negoi I., Hostiuc S., Paun S. et al. Extralevator vs conventional abdominoperineal resection for rectal cancer – a systematic review and meta-analysis. Am J Surg 2016;212;511–26. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2016.02.022.
15. Stelzner S., Holm T., Moran B.J. et al. Deep pelvic anatomy revisited for a description of crucial steps in extralevator abdominoperineal excision for rectal cancer. Dis Colon Rectum 2011;54;947–57. DOI: 10.1097/DCR.0b013e31821c4bac.
16. Мурашко Р.А., Уваров И.Б., Ермаков Е.А. Экстралеваторная брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки: непосредственные результаты в сравнении с традиционной техникой. Колопроктология 2017;4(62):34–9. [Murashko R.A., Uvarov I.B., Ermakov E.A. Extralevator abdominoperineal extirpation of the rectum: short-term results compared to conventional technique. Koloproktologiya = Coloproctology 2017;4(62):34–9. (In Russ.)].
17. Carpelan A., Karvonen J., Varpe P. et al. Extralevator *versus* standard abdominoperineal excision in locally advanced rectal cancer: a retrospective study with long-term follow-up. Int J Colorect Dis 2018;33;375–81. DOI: 10.1007/s00384-018-2977-y.
18. Adam I.J., Mohamdee M.O., Martin I.G. et al. Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer. Lancet 1994;344:707–11.

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 ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы».
Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Compliance with patient rights and principles of bioethics
The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Moscow Healthcare Department.
All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 28.08.2020. **Принята к публикации:** 12.10.2020.
Article submitted: 28.08.2020. **Accepted for publication:** 12.10.2020.

Комбинированное лечение больных с запущенными стадиями рака дистальных отделов прямой кишки в условиях неоадъювантной термолучевой терапии

Ю.А. Барсуков[1], С.И. Ткачев[1], З.З. Мамедли[1], А.Г. Перевощиков[1], О.А. Власов[2], В.М. Кулушев[1], В.А. Алиев[1], С.В. Гончаров[2]

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;
[2]ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Профсоюзная, 86

***Контакты:** Юрий Андреевич Барсуков u_barsukov@mail.ru*

***Цель исследования** – оценить эффективность комбинированного метода лечения больных раком дистальных отделов прямой кишки стадий cT3N0M0 и cT2–3N1–2M0 в условиях короткого курса неоадъювантной термолучевой терапии по сравнению с одной лучевой терапией и хирургическим лечением.*
***Материалы и методы.** У 166 пациентов проведена 3-кратная локальная сверхвысокочастотная гипертермия (СВЧ ГТ) при температуре 43–45 °С в течение 60 мин на фоне короткого курса лучевой терапии (СВЧ ГТ + КЛ), у 138 пациентов – комбинированное лечение с использованием одной предоперационной лучевой терапии (КЛ), и у 197 – только хирургическое лечение (ХЛ).*
***Результаты.** При использовании СВЧ ГТ + КЛ общая частота осложнений составила 38,6 % и не имела достоверных отличий от аналогичных показателей при ХЛ (p = 0,8464) и КЛ (p = 0,5383). Также не отмечено достоверных различий при 3 вариантах лечения и в тяжести послеоперационных осложнений по классификации D. Dindo и соавт. Частота рецидивов составила 6 % в группе СВЧ ГТ + КЛ по сравнению с 17,3 % в группе ХЛ (p <0,0011) и 10,9 % в группе КЛ (p = 0,1258). Безрецидивная выживаемость была достоверно выше в группе СВЧ ГТ + КЛ по сравнению с группой ХЛ: 59,4 и 51 % соответственно (p = 0,04). Различия в безрецидивной выжимаемости в группах КЛ и ХЛ не были достоверными (56,5 и 51 % соответственно, p = 0,07). Частота лечебного патоморфоза была достоверно выше (p <0,00001) в группе СВЧ ГТ + КЛ по сравнению с группой КЛ (14,9 и 1,5 % соответственно).*
***Выводы.** Локальная СВЧ ГТ обладает универсальным радиосенсибилизирующим потенциалом, способным повысить радиочувствительность опухоли и повлиять на результаты лечения.*

***Ключевые слова:** рак прямой кишки, комбинированное лечение, хирургическое лечение, терморадиотерапия, локальная сверхвысокочастотная гипертермия*

***Для цитирования:** Барсуков Ю.А., Ткачев С.И., Мамедли З.З. и др. Комбинированное лечение больных с запущенными стадиями рака дистальных отделов прямой кишки в условиях неоадъювантной термолучевой терапии. Тазовая хирургия и онкология 2020;10 (3–4):43–53.*

DOI: 10.17650/2686-9594-2020-10-3-4-43-53

CC BY

Combination therapy for patients with advanced forms of distal rectal cancer during neoadjuvant thermoradiotherapy

Yu.A. Barsukov[1], S.I. Tkachev[1], Z.Z. Mamedli[1], A.G. Perevoshchikov[1], O.A. Vlasov[2], V.M. Kulushev[1], V.A. Aliev[1], S.V. Goncharov[2]

[1]N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;
[2]Russian Scientific Center of Radiology and Nuclear Medicine at the Ministry of Health of Russia; 86 Profsoyuznaya St., Moscow 117997, Russia

***Objective:** to evaluate the efficacy of combination therapy in patients with stage cT3N0M0 and cT2–3N1–2M0 distal rectal cancer during a short course of neoadjuvant thermoradiotherapy compared to radiotherapy or surgical treatment alone.*
***Materials and methods.** A total of 166 patients received 3 sessions of local microwave hyperthermia (LMH) at a temperature of 43–45 °C for 60 minutes during a short course of radiotherapy (LMH + CT); 138 patients received combination treatment (CT) using preoperative radiotherapy alone; 197 patients received surgical treatment (ST) only.*
***Results.** In patients receiving LMH + CT, overall incidence of complications was 38.6 % and did not significantly differ from that in patients receiving ST (p = 0.8464) and CT (p = 0.5383). We observed no significant differences in the severity of postoperative complications (according to the Clavien–Dindo classification) between the three groups of study participants treated using different regimens. The incidence of relapses was 6 % in the LMH + CT group vs 17.3 % in the ST group (p <0.0011) and 10.9 % in the CT group (p = 0.1258). Relapse-free survival rates were significantly higher in patients receiving LMH + CT than in patients who had ST alone: 59.4 % vs 51 % (p = 0.04). Difference in relapse-free survival between the CT and ST groups was not significant (56.5 % vs 51 %, respectively,*

p = 0.07). The frequency of therapeutic pathomorphosis was significantly higher (p <0.00001) in the LMH + CT group than in the CT group (14.9 % and 1.5 %, respectively).
Conclusions. *LMH has a universal radiosensitizing potential that can increase tumor radiosensitivity and improve treatment outcomes.*

Key words: *rectal cancer, combination treatment, surgical treatment, thermoradiotherapy, local microwave hyperthermia*

For citation: *Barsukov Yu.A., Tkachev S.I., Mamedli Z.Z. et al. Combination therapy for patients with advanced forms of distal rectal cancer during neoadjuvant thermoradiotherapy. Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology 2020;10(3–4):43–53. (In Russ.).*

Введение

Хирургический метод, являясь основным в лечении рака прямой кишки в последние десятилетия, не смог обеспечить реальных успехов в улучшении отдаленных результатов лечения, особенно у пациентов с запущенными стадиями заболевания. Это послужило основанием для создания различных вариантов комбинированного и комплексного методов лечения в сочетании с лучевой и/или лекарственной терапией. Первоначально в схему комбинированного лечения была включена лучевая терапия с использованием различных режимов фракционирования, разовых очаговых (РОД) и суммарных очаговых доз (СОД) облучения, величина которых определялась степенью местного распространения опухолевого процесса. При нерезектабельных опухолевых процессах или у пациентов с сомнительными показателями резектабельности использовалась «пролонгированная» мелкофракционная лучевая терапия до СОД 55–60 Гр, а при резектабельных опухолях – «короткая» крупнофракционная лучевая терапия РОД 5 Гр в течение 5 дней до СОД 25 Гр. Последний вариант комбинированного лечения оказался наиболее удобным для пациентов и экономически выгодным. Однако при облучении с использованием короткого курса лучевой терапии не всегда удавалось достичь улучшения отдаленных результатов лечения, поскольку используемые РОД и СОД облучения не смогли обеспечить заметного повреждения опухоли, особенно при запущенных стадиях опухолевого процесса, а главное – стойкого подавления субклинических метастазов в зонах, не подлежащих оперативному вмешательству [1]. По данным проспективного рандомизированного исследования, проведенного в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, при использовании предоперационного облучения в режиме короткого курса облучения у пациентов с запущенными формами рака прямой кишки дистальной локализации (стадии T3N0M0 и T2–3N1–2M0) также не удалось добиться улучшения отдаленных результатов лечения [2]. В связи с этим при такой степени распространения опухолевого процесса у больных раком прямой кишки для улучшения отдаленных результатов лечения используется «пролонгированная» лучевая терапия в сочетании с лекарственной терапией и/или проведением нескольких курсов неоадъювантной консолидирующей химиотерапии, что нередко сопровождалось развитием порой неконтролируемых химиолучевых осложнений, отсрочивая тем самым выполнение оперативного вмешательства [3]. В качестве альтернативы данной программе лечения в последние годы в ряде современных рекомендаций по комбинированному лечению больных раком прямой кишки предложено проведение в рандомизированном режиме коротких курсов облучения с добавлением в последующем консолидирующей химиотерапии по схеме FOLFOX или XELOX [4, 5].

Другим направлением в повышении эффективности коротких курсов неоадъювантной лучевой терапии является реализация концепции, направленной на повышение радиочувствительности опухоли путем использования физических или химических радиомодифицирующих агентов, усиливающих действие ионизирующего облучения на гипоксическую радиорезистентную фракцию опухолевых клеток в процессе лучевой терапии. Таким образом, можно реально рассчитывать на повышение эффективности лучевой терапии, поскольку эффективность облучения, по данным С.Л. Дарьяловой и соавт., на 50 % зависит от радиочувствительности опухоли [6].

Данная концепция была реализована в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в 1984 г., когда в программу комбинированного лечения пациентов с раком прямой кишки была включена локальная сверхвысокочастотная гипертермия (СВЧ ГТ) [7, 8] как радиомодификатор, считающийся одним из самых действенных в схемах комбинированного лечения [9].

Исходя из вышеизложенного, **целью работы** явилась оценка результатов комбинированного метода лечения группы больных резектабельным раком прямой кишки (стадии T3N0M0 и T2–3N1–2M0 дистальных локализаций опухоли) с использованием коротких курсов неоадъювантной лучевой терапии в сочетании с локальной внутриполостной СВЧ ГТ (СВЧ ГТ + КЛ) по сравнению с одним комбинированным (КЛ) и хирургическим лечением (ХЛ).

Материалы и методы

Работа основана на ретроспективном анализе результатов лечения 501 пациента с раком дистальных отделов прямой кишки запущенных стадий (T3N0M0 и T2–3N1–2M0). У 166 пациентов комбинированное

лечение проведено с применением локальной СВЧ ГТ на фоне короткого курса лучевой терапии (группа СВЧ ГТ + КЛ). Сравнение проведено с 2 ретроспективными группами пациентов: у 138 больных проведено комбинированное лечение с использованием предоперационной лучевой терапии в монорежиме (группа КЛ), а у 197 – только ХЛ.

Сеансы локальной гипертермии при коротком 5-дневном курсе неоадъювантной лучевой терапии проводились, начиная с 3-го сеанса облучения, ежедневно в режиме сверхвысокочастотных радиоволн на отечественных аппаратах «Ялик», «Яхта-3», «Яхта-4» с частотой электромагнитных колебаний 915 и 460 МГц в течение 60 мин при достижении в опухоли температуры 43–45 °С. Программа лечения представлена на рис. 1.

В исследование были включены только пациенты с аденокарциномой прямой кишки.

Из исследования исключались пациенты, которым ранее проводились любые виды противоопухолевого лечения, пациенты с первично-множественными злокачественными новообразованиями.

При оценке непосредственных результатов лечения использовалась классификация послеоперационных осложнений, предложенная в 2004 г. D. Dindo и соавт. [10].

Статистическую обработку материала проводили с использованием пакета программ Statistica. Для оценки достоверности различий между количественными параметрами использовали точный тест Фишера, тест χ^2 с поправкой Йетса. Выживаемость оценивали методом Kaplan–Meier, для оценки различий по показателям выживаемости использовали *log-rank*-тест. Всегда использовали двусторонний *p*, различия считались достоверными при $p < 0{,}05$.

Результаты

Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Как видно из представленных данных, доля больных с высокодифференцированной аденокарциномой в группе СВЧ ГТ + КЛ составляла 15,1 %, в группе ХЛ – 22,3 % с тенденцией к достоверности различий ($p = 0{,}08$), и не имела достоверных различий с показателем в группе КЛ – 14,5 % ($p = 0{,}8$). Доля пациентов с умереннодифференцированной аденокарциномой составляла 83,1 % в группе СВЧ ГТ + КЛ, 75,6 % в группе ХЛ с тенденцией к достоверности ($p = 0{,}08$) и 72,5 % в группе КЛ без достоверных различий ($p = 0{,}59$). Доля больных с наиболее прогностически неблагоприятной низкодифференцированной аденокарциномой в группе СВЧ ГТ + КЛ составляла 1,8 % и не имела достоверных различий с показателями в группе ХЛ (2,1 %; $p = 0{,}88$) и группе КЛ (2,9 %; $p = 0{,}53$).

При проведении сравнительного анализа между 3 группами лечения при дистальной локализации рака

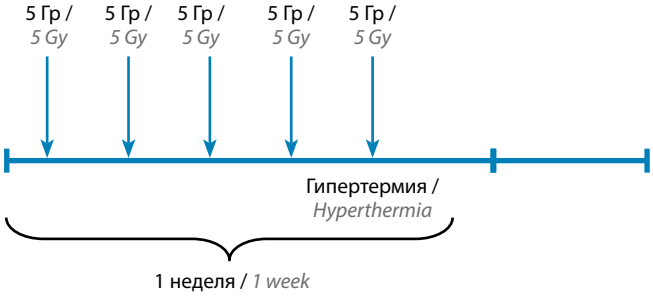


Рис. 1. *Комбинированное лечение рака прямой кишки с применением локальной сверхвысокочастотной гипертермии в процессе неоадъювантной лучевой терапии*

Fig. 1. *Combination treatment of rectal cancer using local microwave hyperthermia during neoadjuvant radiotherapy*

по стадиям заболевания было показано, что стадия заболевания T3N0M0 имелась у 54,8 % пациентов группы СВЧ ГТ + КЛ, у 56,3 % пациентов группы ХЛ без достоверных различий ($p = 0{,}77$) и у 53,6 % пациентов группы КЛ ($p = 0{,}83$). В группе СВЧ ГТ + КЛ стадия заболевания T2–3N1–2M0 диагностирована у 45,2 % пациентов, в группе ХЛ – у 43,7 % пациентов без достоверных различий ($p = 0{,}77$), в группе КЛ – у 46,4 % ($p = 0{,}83$). Таким образом, программа неоадъювантной терморадиотерапии (СВЧ ГТ + КЛ) при лечении пациентов с дистальными локализациями рака прямой кишки применялась одинаково часто как при стадии заболевания T3N0M0, так и при стадии T2–3N1–2M0.

При нижнеампулярной локализации рака доля пациентов со стадией T3N0M0 в группе СВЧ ГТ + КЛ составила 51 % и не имела достоверных различий с показателями в группе ХЛ (56,6 %; $p = 0{,}37$) и группе КЛ (41,7 %; $p = 0{,}19$). Соответственно, доля пациентов со стадией T2–3N1–2M0 и нижнеампулярной локализацией рака в группе СВЧ ГТ + КЛ составила 49 % и не имела достоверных различий с показателями в группе ХЛ (43,4 %; $p = 0{,}37$) и группе КЛ (58,3 %; $p = 0{,}19$). Таким образом, программа неоадъювантной терморадиотерапии (СВЧ ГТ + КЛ) при лечении пациентов с нижнеампулярной локализацией рака прямой кишки применялась одинаково часто как при стадии заболевания T3N0M0, так и при стадии T2–3N1–2M0.

При среднеампулярной локализации рака доля пациентов со стадией T3N0M0 в группе СВЧ ГТ + КЛ составила 81 % и была достоверно выше, чем в группе ХЛ (56 %; $p = 0{,}04$), но не имела достоверных отличий от показателя в группе КЛ (66,7 %; $p = 0{,}28$). Соответственно, доля пациентов со стадией T2–3N1–2M0 и среднеампулярной локализацией рака в группе СВЧ ГТ + КЛ составила 19 % и была достоверно ниже, чем в группе ХЛ (44 %; $p = 0{,}04$), но не имела достоверных отличий от показателя в группе КЛ (33,3 %; $p = 0{,}28$). Таким образом, программа неоадъювантной терморадиотерапии (СВЧ ГТ + КЛ) при лечении пациентов со среднеампулярной локализацией рака прямой

Таблица 1. *Характеристика пациентов, включенных в исследование*

Table 1. *Characteristics of patients included in the study*

Показатель Parameter	**Хирургическое лечение (*n* = 197)** Surgical treatment (*n* = 197)	**Комбинированное лечение (*n* = 138)** Combination treatment (*n* = 138)	**Комбинированное лечение + локальная сверхвысокочастотная гипертермия (*n* = 166)** Combination treatment + local microwave hyperthermia (*n* = 166)
Пол, *n* (%): Gender, *n* (%):			
мужской male	116 (58,9)	73 (52,9)	92 (55,4)
женский female	81 (41,1)	65 (47,1)	74 (44,6)
Медиана возраста, лет Median age, years	57 (20–79)	58 (20–79)	57 (20–79)
Морфологическое строение опухоли, *n* (%): Morphological structure of the tumor, *n* (%):			
высокодифференцированная аденокарцинома well differentiated adenocarcinoma	44 (22,3)	20 (14,5)	25 (15,1)
умереннодифференцированная аденокарцинома moderately differentiated adenocarcinoma	149 (75,6)	100 (72,5)	138 (83,1)
низкодифференцированная аденокарцинома poorly differentiated adenocarcinoma	4 (2,1)	4 (2,9)	3 (1,8)
Расстояние от переходной складки, см, *n* (%): Distance from the transitory fold, cm, *n* (%):			
3–6	113 (57,4)	72 (52,2)	145 (87,3)
6,1–10	84 (42,6)	66 (47,8)	21 (12,7)
Стадия опухолевого процесса, *n* (%): Tumor stage, *n* (%):			
T3N0M0	111 (56,3)	74 (53,6)	91 (54,8)
T2–3N1–2M0	86 (43,7)	64 (46,4)	75 (45,2)
Стадия опухолевого процесса при нижнеампулярной локализации рака, *n* (%): Tumor stage in lower rectal cancer, *n* (%):			
T3N0M0	64 (56,6)	30 (41,7)	74 (51,0)
T2–3N1–2M0	49 (43,4)	42 (58,3)	71 (49,0)
Стадия опухолевого процесса при среднеампулярной локализации рака, *n* (%): Tumor stage in middle rectal cancer, *n* (%):			
T3N0M0	47 (56,0)	44 (66,7)	17 (81,0)
T2–3N1–2M0	37 (44,0)	22 (33,3)	4 (19,0)
Медиана продолжительности наблюдения, мес Median follow-up time, months	78,8	68,1	55,5

кишки реже применялась у больных со стадией T2–3N1–2M0 с достоверным отличием по сравнению с группой ХЛ, но без достоверных отличий по сравнению с группой КЛ.

Таким образом, можно говорить об однородности по основным характеристикам опухолевого процесса между 3 группами пациентов.

Не получено достоверных различий между 3 группами лечения и в частоте послеоперационных осложнений, которые диагностированы у 38,6 % пациентов в группе СВЧ ГТ + КЛ, у 42 % пациентов в группе КЛ ($p = 0,54$) и у 37,6 % пациентов в группе ХЛ, и эти показатели не имели достоверных различий ($p = 0,85$) (табл. 2).

Частота послеоперационных осложнений после выполнения сфинктеросохраняющих операций в группе СВЧ ГТ + КЛ составляла 37,8 % и не имела достоверных отличий от показателей в группе КЛ (35,5 %; $p = 0,76$) и группе ХЛ (35,2 %; $p = 0,72$). Также отсутствовали достоверные различия в частоте послеоперационных осложнений после выполнения брюшно-промежностных экстирпаций между показателями в группе СВЧ ГТ + КЛ (39,5 %), группе КЛ (50 %; $p = 0,22$) и группе ХЛ (39,4 %; $p = 0,99$).

Данные о частоте недостаточности швов анастомоза и некрозов низведенной кишки при 3 вариантах лечения представлены в табл. 3.

Как видно из представленных данных, частота несостоятельности швов анастомоза после выполнения чрезбрюшных резекций при СВЧ ГТ + КЛ составила 7,1 % и не имела достоверных отличий от показателя

Таблица 2. *Частота послеоперационных осложнений у больных раком прямой кишки дистальных локализаций при запущенных стадиях в зависимости от варианта лечения и характера оперативных вмешательств*

Table 2. *Incidence of postoperative complications in patients with advanced forms of distal rectal cancer depending on treatment regimen and type of surgery*

Лечение Treatment	Частота послеоперационных осложнений Incidence of postoperative complications		
	На всю группу, *n* Total, *n*	Сфинктеросохраняющие операции, *n/N* (%) Sphincter-sparing surgeries, *n/N* (%)	Брюшно-промежностные экстирпации, *n/N* (%) Abdominoperineal extirpations, *n/N* (%)
Хирургическое (*n* =197) Surgical treatment (*n* =197)	74 (37,6)	31/88 (35,2)	43/109 (39,4)
Комбинированное (*n* =138) Combination treatment (*n* =138)	58 (42,0)	27/76 (35,5)	31/62 (50,0)
Комбинированное лечение + локальная сверхвысокочастотная гипертермия (*n* = 166) Combination treatment + local microwave hyperthermia (*n* = 166)	64 (38,6)	34/90 (37,8)	30/76 (39,5)

Таблица 3. *Частота осложнений у больных раком прямой кишки после выполнения сфинктерсохраняющих операций со стороны низведенной кишки и анастомозов в зависимости от вида лечения*

Table 3. *Incidence of complications in patients with rectal cancer after sphincter-sparing surgeries depending on treatment regimen*

Лечение Treatment	Частота послеоперационных осложнений Incidence of postoperative complications			
	Число чрезбрюшных резекций, *n* Number of transabdominal resections, *n*	Несостоятельность швов анастомозов при чрезбрюшных резекциях, *n* (%) Anastomosis leakage after transabdominal resections, *n* (%)	Число брюшно-анальных резекций, *n* Number of abdominoanal resections, *n*	Некрозы низведенной кишки после брюшно-анальных резекций, *n* (%) Necrosis of the brought-out bowel after abdominoanal resections, *n* (%)
Хирургическое (*n* =197) Surgical treatment (*n* =197)	33	3 (9,1)	55	4 (7,3)
Комбинированное (*n* =138) Combination treatment (*n* =138)	34	3 (8,8)	42	4 (11,8)
Комбинированное лечение + локальная сверхвысокочастотная гипертермия (*n* = 166) Combination treatment + local microwave hyperthermia (*n* = 166)	14	1 (7,1)	76	7 (9,2)

при КЛ (8,8 %; $p = 0,7$) и при ХЛ (9,1 %; $p = 0,7$). Частота возникновения некрозов низведенной кишки после выполнения брюшно-анальных резекций в группе СВЧ ГТ + КЛ составила 9,2 % и не имела достоверных отличий от показателя в группе КЛ (11,8 %; $p = 0,95$) и группе ХЛ (7,3 %; $p = 0,69$).

Таким образом, проведение предоперационной термолучевой терапии не влияло как на общую частоту послеоперационных осложнений, так и на частоту осложнений со стороны межкишечных анастомозов после выполнения чрезбрюшных резекций и частоту некрозов низведенной кишки после выполнения брюшно-анальных резекций.

В табл. 4 представлена структура послеоперационных осложнений по классификации D. Dindo при различных вариантах лечения.

Как видно из табл. 4, при использовании СВЧ ГТ + КЛ частота возникновения осложнений II степени тяжести составила 18,1 % и не имела достоверных отличий от показателя при КЛ (19,6 %; $p = 0,74$) и при ХЛ (14,7 %; $p = 0,39$). Частота возникновения осложнений IIIA степени в группе СВЧ ГТ + КЛ составила 6,6 % и не имела достоверных отличий от показателя в группе КЛ (6,5 %; $p = 0,97$) и группе ХЛ (8,6 %; $p = 0,48$). Частота вознкновения осложнений IIIB степени при использовании СВЧ ГТ + КЛ составила 6,6 % и не имела достоверных отличий от показателя при КЛ (6,5 %; $p = 0,6100$) и при ХЛ (8,6 %; $p = 0,21$).

Отдаленные результаты, по мнению С.А. Холдина (1977) [11], должны считаться основным критерием эффективности лечения. Безрецидивная выживаемость

Таблица 4. *Структура послеоперационных осложнений, n (%)*

Table 4. *Structure of postoperative complications, n (%)*

Степень осложнений Grade of complications	Хирургическое лечение (*n* =197) Surgical treatment (*n* =197)	Комбинированное лечение (*n* =138) Combination treatment (*n* =138)	Комбинированное лечение + локальная сверхвысокочастотная гипертермия (*n* = 166) Combination treatment + local microwave hyperthermia (*n* = 166)
I	–	–	–
II	29 (14,7)	27 (19,6)	30 (18,1)
IIIA	17 (8,6)	9 (6,5)	11 (6,6)
IIIB	37 (18,8)	22 (15,9)	23 (13,9)
IVA	1 (0,5)	–	–
IVB	–	–	–
V	–	–	–
Всего Total	*74 (37,6)*	*58 (42,0)*	*64 (38,6)*

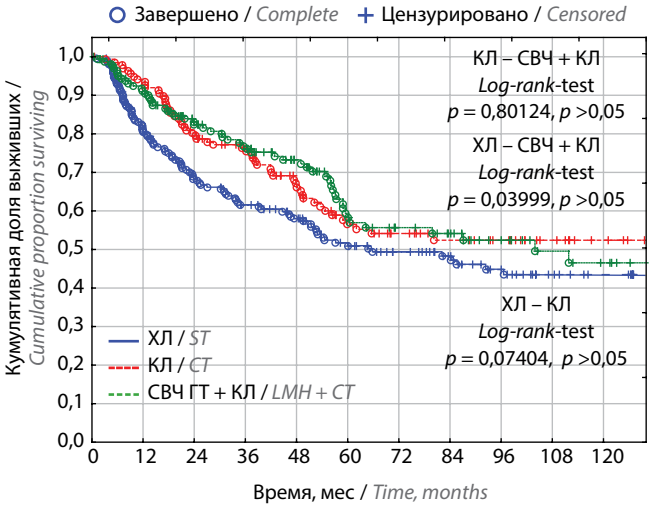


Рис. 2. *Безрецидивная выживаемость при использовании 3 вариантов лечения рака дистальной локализации при запущенных стадиях заболевания. ХЛ – хирургическое лечение; КЛ – комбинированное лечение; СВЧ ГТ + КЛ – локальная сверхвысокочастотная гипертермия + комбинированное лечение*

Fig. 2. *Relapse-free survival of patients with advanced forms of distal rectal cancer treated according to one of the three treatment regimens. ST – surgical treatment; CT – combination treatment; LMH + CT – local microwave hyperthermia + combination treatment*

больных при использовании 3 вариантов лечения представлена на рис. 2.

Как видно из представленных данных, при использовании в программе комбинированного лечения локальной СВЧ ГТ (группа СВЧ ГТ + КЛ) достоверно (p = 0,04) улучшается до 59,4 % показатель 5-летней безрецидивной выживаемости по сравнению с 51 % при ХЛ (на 8,4 %), в то время как при использовании КЛ удается повысить этот показатель лишь до 56,5 % (на 5,5 %) и без достоверных различий (p = 0,07).

Улучшение показателей выживаемости в группе СВЧ ГТ + КЛ достигается за счет достоверного уменьшения частоты локорегионарных рецидивов рака без достоверных различий в частоте возникновения отдаленных метастазов (табл. 5).

Таблица 5. *Частота рецидивов и метастазов рака прямой кишки дистальных локализаций запущенных стадий (T3N0M0 и T2–3N1–2M0) при использовании 3 вариантов лечения, n (%)*

Table 5. *Incidence of relapses and metastases in patients with advanced forms (stage T3N0M0 and T2–3N1–2M0) of distal rectal cancer treated according to one of the three treatment regimens, n (%)*

Лечение Treatment	Рецидивы Relapses	Метастазы Metastases
Хирургическое (*n* =197) Surgical treatment (*n* =197)	34 (17,3)	32 (16,2)
Комбинированное (*n* =138) Combination treatment (*n* =138)	15 (10,9)	28 (20,3)
Комбинированное лечение + локальная сверхвысокочастотная гипертермия (*n* = 166) Combination treatment + local microwave hyperthermia (*n* = 166)	10 (6,0)	27 (16,3)
Всего (n = 501) Total (n = 501)	*59 (11,8)*	*87 (17,4)*

Как видно из представленных данных, при использовании СВЧ ГТ + КЛ у больных раком прямой кишки дистальных локализаций и запущенных стадий достигнуто достоверное уменьшение частоты локорегионарных рецидивов рака до 6 % по сравнению с 17,3 % при ХЛ (p = 0,001), в то время как одно КЛ у данной категории пациентов не снижает достоверно (p = 0,1) частоту рецидивов рака (10,9 %) по сравнению с ХЛ. Достоверных различий в частоте рецидивов рака между группами СВЧ ГТ + КЛ и КЛ не получено (p = 0,126). Достоверных различий в частоте отдаленных метастазов при 3 вариантах лечения также не получено.

Таким образом, можно констатировать, что на всю группу пациентов с запущенными стадиями заболевания при дистальной локализации рака прямой кишки только применение КЛ с включением в программу локальной СВЧ ГТ в сочетании с коротким курсом лучевой терапии позволяет добиться улучшения показателей безрецидивной выживаемости, снижения частоты локорегионарных рецидивов только по отношению к пациентам, подвергшимся ХЛ. Однако в данной ситуации применение одного КЛ не улучшает отдаленные результаты лечения по сравнению с группой пациентов, подвергшихся только ХЛ.

При какой локализации опухолевого процесса (при нижне- или среднеампулярной) у пациентов с запущенными стадиями заболевания удается получить

наилучшие результаты в условиях комбинированных программ лечения?

Как известно, отдаленные результаты хирургического метода лечения при локализации рака в нижнеампулярном отделе прямой кишки в силу анатомических особенностей этого отдела кишки (невыраженность параректальной клетчатки, близость органов мочеполовой системы и т. д.) являются наихудшими по сравнению с результатами, получаемыми при локализации рака в вышележащих отделах прямой кишки.

Частота рецидивов и метастазов в зависимости от вариантов лечения при нижнеампулярной локализации рака стадий T3N0M0 и T2–3N1–2M0 представлена в табл. 6 и на рис. 3.

Таблица 6. *Частота рецидивов и метастазов в зависимости от вариантов лечения при нижнеампулярной локализации рака стадий T3N0M0 и T2–3N1–2M0, n (%)*

Table 6. *Incidence of relapses and metastases in patients with stage T3N0M0 and T2–3N1–2M0 lower rectal cancer depending on treatment regimen, n (%)*

Лечение Treatment	Рецидивы Relapses	Метастазы Metastases
Хирургическое (*n* = 113) Surgical treatment (*n* = 113)	17 (15,0)	17 (15,0)
Комбинированное (*n* = 72) Combination treatment (*n* = 72)	8 (11,1)	15 (20,8)
Комбинированное лечение + локальная сверхвысокочастотная гипертермия (*n* = 145) Combination treatment + local microwave hyperthermia (*n* = 145)	8 (5,5)	26 (17,9)
Всего (n = 330) *Total (n = 330)*	*33 (10,0)*	*58 (17,6)*

Как видно из представленных данных, в группе СВЧ ГТ + КЛ локорегионарные рецидивы диагностированы у 8 (5,5 %) пациентов из 145, что было достоверно меньше ($p = 0{,}0103$) по сравнению с группой ХЛ, где рецидивы выявлены у 17 (15 %) пациентов из 113. В то же время применение одного КЛ не привело к достоверному уменьшению частоты развития рецидивов рака по сравнению с ХЛ: рецидивы рака диагностированы у 11,1 и 15 % пациентов соответственно ($p = 0{,}45$). Таким образом, при стадиях заболевания T3N0M0 и T2–3N1–2M0 в сочетании с локализацией рака в нижнеампулярном отделе прямой кишки достоверного снижения частоты рецидивов рака можно достигнуть лишь путем применения термолучевого компонента в процессе КЛ. По частоте возникновения отдаленных метастазов между 3 группами пациентов достоверных различий не получено.

Безрецидивная выживаемость при раке нижнеампулярного отдела прямой кишки стадии T3N0M0 и T2–3N1–2M0 представлена на рис. 4.

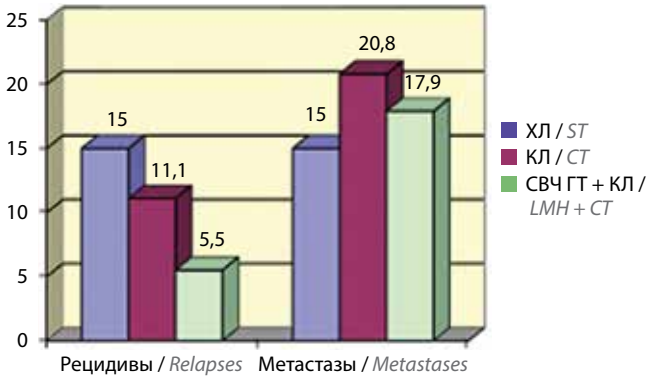


Рис. 3. *Частота рецидивов и метастазов в зависимости от вариантов лечения при нижнеампулярной локализации рака стадий T3N0M0 и T2–3N1–2M0, %. ХЛ – хирургическое лечение; КЛ – комбинированное лечение; СВЧ ГТ + КЛ – локальная сверхвысокочастотная гипертермия + комбинированное лечение*

Fig. 3. *Incidence of relapses and metastases in patients with stage T3N0M0 and T2–3N1–2M0 lower rectal cancer depending on treatment regimen, %. ST – surgical treatment; CT – combination treatment; LMH + CT – local microwave hyperthermia + combination treatment*

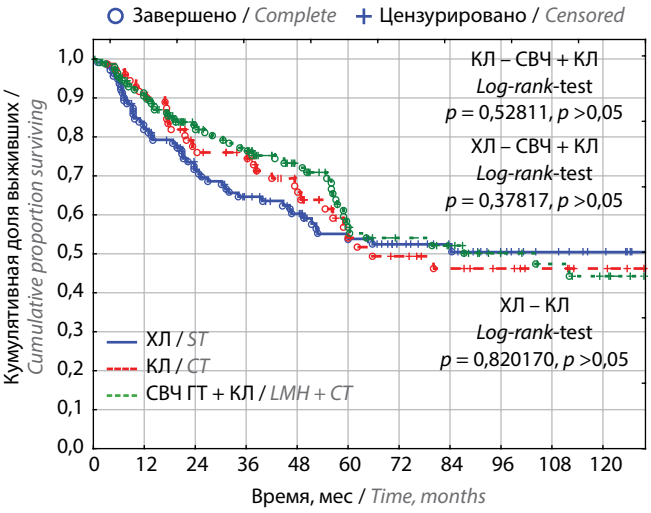


Рис. 4. *Безрецидивная выживаемость в зависимости от вариантов лечения при раке нижнеампулярного отдела прямой кишки стадии T3N0M0 и T2–3N1–2M0. ХЛ – хирургическое лечение; КЛ – комбинированное лечение; СВЧ ГТ + КЛ – локальная сверхвысокочастотная гипертермия + комбинированное лечение*

Fig. 4. *Relapse-free survival of patients with stage T3N0M0 and T2–3N1–2M0 lower rectal cancer depending on treatment regimen. ST – surgical treatment; CT – combination treatment; LMH + CT – local microwave hyperthermia + combination treatment*

Как видно из представленных данных, применение СВЧ ГТ + КЛ при нижнеампулярной локализации рака в стадиях T3N0M0 и T2–3N1–2M0 не улучшает достоверно 5-летнюю безрецидивную выживаемость по сравнению с 2 контрольными группами пациентов (КЛ и ХЛ).

При локализации рака в среднеампулярном отделе прямой кишки число пациентов, которым провели термолучевую терапию, невелико ($n = 21$), поэтому несмотря на уменьшение в 2,1 раза частоты рецидивов

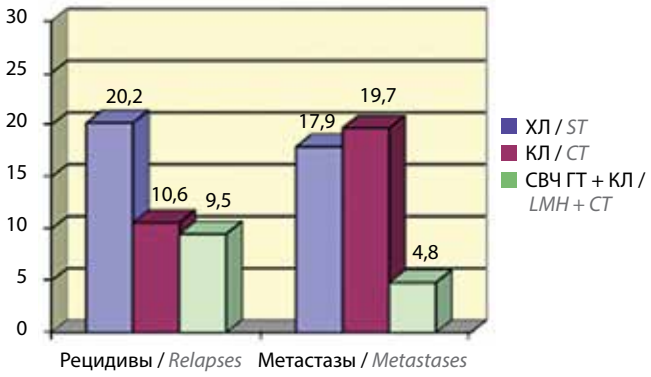


Рис. 5. *Частота рецидивов и метастазов в зависимости от вида лечения при среднеампулярной локализации рака стадии T3N0M0 и T2–3N1–2M0, %. ХЛ – хирургическое лечение; КЛ – комбинированное лечение; СВЧ ГТ + КЛ – локальная сверхвысокочастотная гипертермия + комбинированное лечение*

Fig. 5. *Incidence of relapses and metastases in patients with stage T3N0M0 and T2–3N1–2M0 middle rectal cancer depending on treatment regimen, %. ST – surgical treatment; CT – combination treatment; LMH + CT – local microwave hyperthermia + combination treatment*

рака по сравнению с пациентами, получившими ХЛ, достоверных различий между 2 контрольными группами не получено ($p = 0,25$) (табл. 7, рис. 5).

Таблица 7. *Частота рецидивов и метастазов в зависимости от вида лечения при среднеампулярной локализации рака стадии T3N0M0 и T2–3N1–2M0, n (%)*

Table 7. *Incidence of relapses and metastases in patients with T3N0M0 and T2–3N1–2M0 middle rectal cancer depending on treatment regimen, n (%)*

Лечение Treatment	Рецидивы Relapses	Метастазы Metastases
Хирургическое ($n = 84$) Surgical treatment ($n = 84$)	17 (20,2)	15 (17,9)
Комбинированное ($n = 66$) Combination treatment ($n = 66$)	7 (10,6)	13 (19,7)
Комбинированное лечение + локальная сверхвысокочастотная гипертермия ($n = 21$) Combination treatment + local microwave hyperthermia ($n = 21$)	2 (9,5)	1 (4,8)
Всего ($n = 171$) *Total ($n = 171$)*	*26 (15,2)*	*29 (17,0)*

Также не получено достоверных различий в частоте возникновения рецидивов рака между КЛ и ХЛ ($p = 0,11$). Обращает на себя внимание то, что частота возникновения отдаленных метастазов у больных раком прямой кишки запущенных стадий среднеампулярной локализации при применении термолучевого компонента в схеме КЛ оказалась наименьшей и составила 4,8 %, правда, без достоверных различий по сравнению с показателем при ХЛ (17,9 %; $p = 0,18$) и при КЛ (19,7 %; $p = 0,17$).

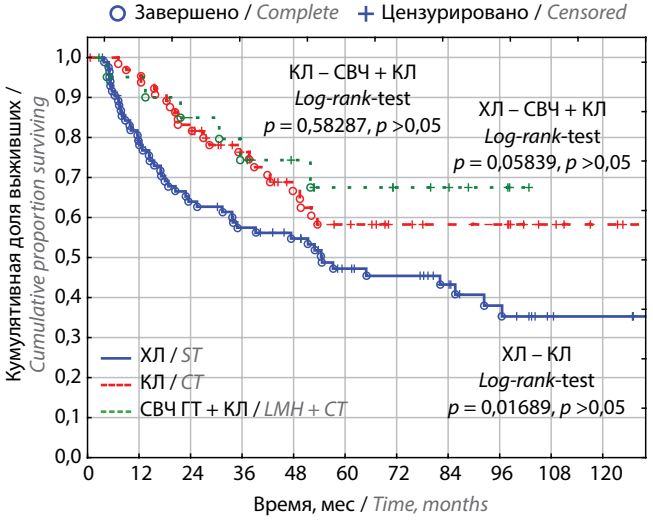


Рис. 6. *Безрецидивная выживаемость в зависимости от вариантов лечения при локализации рака в среднеампулярном отделе прямой кишки и стадии T3N0M0 и T2–3N1–2M0. ХЛ – хирургическое лечение; КЛ – комбинированное лечение; СВЧ ГТ + КЛ – локальная сверхвысокочастотная гипертермия + комбинированное лечение*

Fig. 6. *Relapse-free survival of patients with stage T3N0M0 and T2–3N1–2M0 middle rectal cancer depending on treatment regimen. ST – surgical treatment; CT – combination treatment; LMH + CT – local microwave hyperthermia + combination treatment*

Наименьшие показатели частоты локорегионарных рецидивов рака и отдаленых метастазов позволят получить достоверное улучшение показателей безрецидивной выживаемости у пациентов, получивших термолучевой компонент, по сравнению с одним КЛ и ХЛ (рис. 6).

Как свидетельствуют представленные данные, при локализации рака в среднеампулярном отделе прямой кишки включение локальной СВЧ ГТ в план КЛ у больных со стадиями T3N0M0 и T2–3N1–2M0 достоверно ($p = 0,058$) улучшает показатель 5-летней безрецидивной выживаемости до 77,8 % по сравнению с 47,2 % при ХЛ, т. е. позволяет увеличить этот показатель на 30,6 %. При одном КЛ также получено достоверное ($p = 0,017$) улучшение показателя безрецидивной выживаемости по сравнению с ХЛ, но всего на 11,1 % (58,3 и 47,2 % соответственно).

Полученное достоверное снижение частоты локорегионарных рецидивов рака при нижнеампулярном раке прямой кишки и улучшение показателей безрецидивной выживаемости при раке среднеампулярной локализации при включении локальной СВЧ ГТ в схему лучевой терапии связано с более выраженным повреждением опухоли, что подтверждается высокими показателями лечебного патоморфоза по сравнению с данными, полученными при использовании одной лучевой терапии.

Лечебный патоморфоз был изучен у 292 пациентов с дистальной локализацией рака прямой кишки стадий T3N0M0 и T2–3N1–2M0: у 138 больных после предоперационной лучевой терапии до СОД 25 Гр

и у 154 больных после использования предоперационной лучевой терапии до СОД 25 Гр в сочетании с локальной СВЧ ГТ.

Показатели лечебного патоморфоза при 2 вариантах комбинированного лечения представлены в табл. 8 и на рис. 7.

Таблица 8. *Лечебный патоморфоз у больных раком прямой кишки при использовании предоперационной лучевой и термолучевой терапии, n (%)*

Table 8. *Therapeutic pathomorphosis in patients with rectal cancer who had undergone preoperative radiotherapy and thermoradiotherapy, n (%)*

Лечение Treatment	Степень лечебного патоморфоза Grade of therapeutic pathomorphosis			
	Нет патоморфоза No pathomorphosis	I	II	III
Комбинированное (n = 138) Combination treatment (n =138)	74 (53,6)	48 (34,8)	14 (10,1)	2 (1,5)
Комбинированное лечение + локальная сверхвысокочастотная гипертермия (n = 154) Combination treatment + local microwave hyperthermia (n = 154)	39 (25,4)	21 (13,6)	71 (46,1)	23 (14,9)
p	0,00001	0,00001	0,00001	0,00001

Как видно из представленных данных, отсутствие признаков лечебного патоморфоза при использовании одной лучевой терапии встречается более чем в 2 раза чаще, чем при использовании локальной СВЧ ГТ в схемах КЛ (53,6 и 25,4 % соответственно). Такой показатель, как III степень лечебного патоморфоза, при использовании термолучевого компонента в программе КЛ больных раком прямой кишки дистальных локализаций с запущенными стадиями (T3N0M0 и T2–3N1–2M0) выявлялся с высокой степенью достоверности (p <0,00001) в 9,9 раза чаще, чем при проведении предоперационной лучевой терапии в монорежиме (14,9 и 1,5 % наблюдений соответственно). Это свидетельствует об усилении канцероцидного действия лучевой терапии на опухоль при использовании радиомодифицирующего действия локальной СВЧ ГТ, что является одной из причин повышения эффективности лечения. Так, среди пациентов, у которых диагностирован лечебный патоморфоз III степени, в течение 5-летнего срока наблюдения не было выявлено ни одного рецидива рака наряду со снижением до 4,3 % частоты развития отдаленных метастазов (табл. 9, рис. 8).

Полученные данные свидетельствуют о непосредственной взаимосвязи частоты возникновения как локорегионарных рецидивов, так и отдаленных метастазов рака со степенью повреждения опухоли в процессе предоперационной лучевой терапии: чем выше степень лечебного патоморфоза, тем лучше локальный и системный контроль заболевания. Отсюда становится понятной и перспектива дальнейшего улучшения отдаленных результатов КЛ – достижение максимального повреждения опухоли при сохранении репарации здоровых тканей.

Таблица 9. *Частота возникновения локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов у больных раком прямой кишки при использовании термолучевой терапии в зависимости от степени лечебного патоморфоза, n (%)*

Table 9. *Incidence of locoregional relapses and distant metastases in patients with rectal cancer after thermoradiotherapy, depending on the grade of therapeutic pathomorphosis, n (%)*

Степень лечебного патоморфоза Grade of therapeutic pathomorphosis	Рецидивы Relapses	Метастазы Metastases
Нет патоморфоза (n = 39) No pathomorphosis (n = 39)	6 (15,4)	8 (20,5)
I (n = 21)	2 (14,3)	4 (19,0)
II (n = 71)	7 (9,9)	9 (12,7)
III (n = 23)	0	1 (4,3)

Обсуждение и выводы

В связи с ростом заболеваемости колоректальным раком в большинстве экономически развитых стран мира основным приоритетным направлением является создание новых вариантов КЛ, направленных на повышение его эффективности. Причем в последние годы активно изучаются возможности КЛ с использованием коротких курсов лучевой терапии и проведением нескольких курсов консолидирующей терапии при лечении рака прямой кишки, в том числе и местнораспространенного. Программа с использованием коротких курсов облучения (РОД 5 Гр в течение 5 дней до СОД 25 Гр) являлась более удобной для пациентов и экономически выгодной по сравнению с «пролонгированной» лучевой терапией [12]. Поэтому неслучайно данная программа с коротким режимом облучения и с проведением нескольких курсов консолидирующей химиотерапии включена в протокол американского рандомизированного исследования NCCN 2020 г. [4] и европейский протокол ESMO 2017 г. [5].

В клинических рекомендациях, представленных онкологами Великобритании (National Institute for Health and Care Excellence), при стадии заболевания T3b при отсутствии вовлечения потенциального края резекции, при любом N при отсутствии вовлечения латерального края резекции и поражения экстрамуральных вен допускалось проведение короткого курса неоадъювантной лучевой терапии с последующим оперативным вмешательством у пациентов со средним риском прогрессирования заболевания [13].

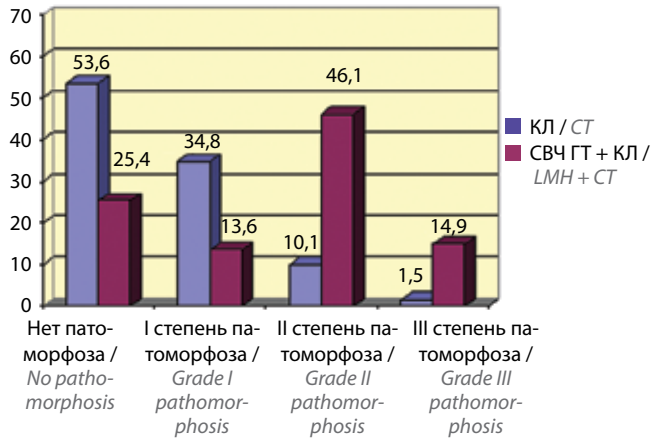


Рис. 7. *Лечебный патоморфоз у больных раком прямой кишки при использовании предоперационной лучевой и термолучевой терапии, %. КЛ – комбинированное лечение; СВЧ ГТ + КЛ – локальная сверхвысокочастотная гипертермия + комбинированное лечение*

Fig. 7. *Therapeutic pathomorphosis in patients with rectal cancer who had undergone preoperative radiotherapy and thermoradiotherapy, %. CT – combination treatment; LMH + CT – local microwave hyperthermia + combination treatment*

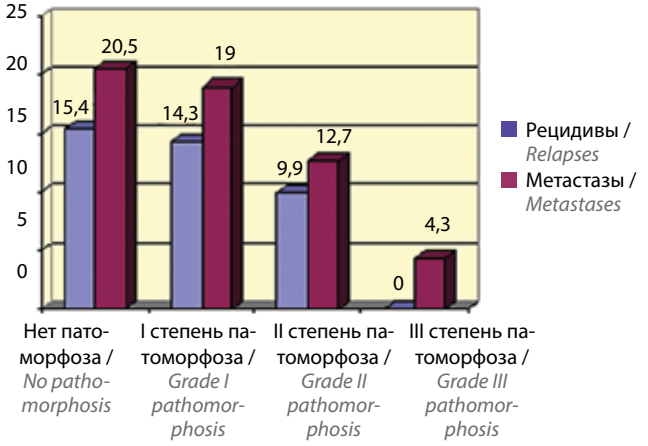


Рис. 8. *Частота возникновения локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов у больных раком прямой кишки при использовании термолучевой терапии в зависимости от степени лечебного патоморфоза, %*

Fig. 8. *Incidence of locoregional relapses and distant metastases in patients with rectal cancer after thermoradiotherapy, depending on the grade of therapeutic pathomorphosis, %*

Интерес к программе комплексного лечения больных раком прямой кишки с применением короткого курса неоадъювантной лучевой терапии с последующей химиолучевой терапией у пациентов с высоким риском заболевания подтвердился и стартовавшим в 2019 г. рандомизированным исследованием RAPIDO-trial на 39-м Европейском конгрессе по хирургической онкологии (ESSO39-0251), состоявшемся в октябре 2019 г. в Роттердаме [14].

Интересные данные по применению короткого курса предоперационной лучевой терапии и консолидирующей химиотерапии по сравнению с традиционной химиолучевой терапией у пациентов с локальным запущенным раком прямой кишки с высоким риском прогрессирования были представлены Geke A.P. Hospers, доктором медицинских наук из Университетского медицинского центра Гронинген, Нидерланды, во время виртуальной научной программы ASCO20 по применению короткого курса предоперационной лучевой терапии и консолидирующей химиотерапии по сравнению с традиционной химиолучевой терапией у пациентов с локальным запущенным раком прямой кишки с высоким риском, полученные в международном исследовании фазы III RAPIDO [15]. Было показано, что короткий предоперационный курс лучевой терапии с химиотерапией при одинаковой частоте локорегионарных рецидивов уменьшает отдаленные метастазы по сравнению с традиционной химиолучевой терапией. В предыдущем голландском исследовании M1 II фазы режим 5 × 5 Гр с последующим длительным интервалом неоадъювантной химиотерапии привел, соответственно, к высоким показателям снижения стадии опухоли (downstaging) и высоким показателям полного патоморфологического ответа (pathologic complete response, pCR).

Повысить эффективность коротких курсов лучевой терапии возможно за счет повышения радиочувствительности опухоли при использовании в процессе лучевой терапии различных радиомодификаторов. Данное направление разрабатывалось в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России более 30 лет назад, и одним из первых примененных радиомодификаторов при комбинированном лечении рака прямой кишки была локальная СВЧ ГТ в режиме коротких курсов облучения [7, 8].

Комбинированное лечение с применением локальной СВЧ ГТ в сочетании с коротким курсом неоадъювантной крупнофракционной лучевой терапии в РОД 5 Гр до СОД 25 Гр для лечения наиболее прогностически неблагоприятной группы больных раком прямой кишки с дистальными локализациями опухоли и запущенными стадиями опухолевого процесса (T3N0M0 и T2–3N1–2M0) применено в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России у 166 больных раком прямой кишки. Получен выраженный локальный контроль заболевания (частота локорегионарных рецидивов рака составила 5,5 %, а показатель безрецидивной выживаемости достиг 59,4 % и достоверно отличался от показателя при ХЛ (51 %), в то время как при использовании крупнофракционной неоадъювантной лучевой терапии в монорежиме достоверного улучшения данного показателя по сравнению с ХЛ у данной категории больных не достигнуто). Полученная эффективность КЛ с добавлением СВЧ ГТ связана с достоверным повышением в 9,9 раза частоты достижения III степени лечебного патоморфроза в опухолях по сравнению с применением одного КЛ. При этом у пациентов с III степенью лечебного патоморфоза рецидивов рака не было выявлено ни в одном случае и диагностирована минимальная частота развития

отдаленных метастазов (4,3 %). Таким образом, можно утверждать, что локальная СВЧ ГТ является универсальным радиомодификатором лучевой терапии и может применяться в режиме коротких курсов лучевой терапии для повышения эффективности КЛ больных раком прямой кишки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бойко А.В., Дарьялова С.Л., Демидова Л.В. и др. Радиомодификация при лучевой терапии больных со злокачественными опухолями. Методические рекомендации. М., 1996. 11 с. [Boyko A.V., Daryalova S.L., Demidova L.V. et al. Radiomodification in radiotherapy for malignant tumors (guidelines). Moscow, 1996. 11 p. (In Russ.)].
2. Барсуков Ю.А. Комбинированное лечение рака прямой кишки. В кн.: Рак прямой кишки и анального канала: перспективы комбинированного лечения. М., 2019. С. 146–262. [Barsukov Yu.A. Combination treatment for rectal cancer. In: Cancer of the rectum and anal canal: outlooks of combination treatment. Moscow, 2019. Pp. 146–262. (In Russ.)].
3. Garcia-Aguilar J., Marcet J., Coutsoftides T. et al. Impact of neoadjuvant chemotherapy following chemoradiation on tumor response, adverse events, and surgical complications in patients with advanced rectal cancer treated with TME. J Clin Oncol 2011;29(15 Suppl):3514.
4. NCCN Guidelines Insights: Rectal Cancer, Version 6. 2020. J Natl Compr Canc Netw 2020;18(7):806–15.
5. Glynne-Jones R., Wyrwicz L., Tiret E.G. et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2017;28(Suppl 4):iv22–40. DOI: 10.1093/annonc/mdx224.
6. Дарьялова С.Л., Бойко А.В., Черниченко А.В. Современные возможности лучевой терапии злокачественных опухолей. Российский онкологический журнал 2000;(1):48–55. [Daryalova S.L., Boyko A.V., Chernichenko A.V. Current capabilities of radiation therapy for malignant tumors. Rossiiskii Onkologicheskii Zhurnal = Russian Journal of Oncology 2000;(1):48–55. (In Russ.)].
7. Барсуков Ю.А., Ткачев С.И., Николаев А.В. и др. Предоперационная термолучевая терапия в комбинированном лечении рака нижнеампулярного отдела прямой кишки. Вопросы онкологии 1999;45(6):665–9. [Barsukov Yu.A., Tkachev S.I., Nikolaev A.V. et al. Preoperative thermoradiotherapy in combination treatment for lower rectal cancer. Voprosy onkologii = Problems in Oncology 1999;45(6):665–9. (In Russ.)].
8. Тамразов Р.И., Барсуков Ю.А., Ткачев С.И. и др. Возможности и перспективы локальной гипертермии в комбинированном лечении больных раком прямой кишки. Онкологическая колопроктология 2011;3:12–21. [Tamrazov R.I., Barsukov Yu.A., Tkachev S.I. et al. Capabilities and outlooks of local hyperthermia in the combination treatment of rectal. Onkologicheskaya koloproktologiya = Colorectal Oncology 2011;3:12–21. (In Russ.)].
9. Баллюзек Ф.В., Баллюзек М.Ф., Виленский В.И. и др. Управляемая гипертермия. СПб.: Невский Диалект, 2001. 123 с. [Ballyuzek F.V., Ballyuzek M.F., Vilenskiy V.I. et al. Controlled hyperthermia. Saint Petersburg: Nevskiy Dialekt, 2001. 123 p. (In Russ.)].
10. Dindo D., Demartines N., Clavien P.A. Classification of Surgical Complications. Ann Surg 2004;244:931–7.
11. Холдин С.А. Новообразования прямой и сигмовидной кишки. М., 1977. 504 с. [Kholodin S.A. Tumors of the rectum and sigmoid colon. Moscow, 1977. 504 p. (In Russ.)].
12. Glimelius B., Tiret E., Cervantes A. et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2013;24(Supp l6):vi81–8. DOI: 10.1093/annonc/mdt240.
13. NICE Clinical Guideline. Colorectal cancer: diagnosis and management. 2011. Available at: https://www.nice.org.uk/guidance/cg131.
14. Van der Valk M. ESS0 39-0251 Compliance acute toxicity and postoperative complication of short-course radiotherapia followed chemotherapy and sursery for high-risk rectal cancer. 39th Congress of the European Society of Surgical Oncology.
15. LARC, abstr. 4006. Available at: https://meetinglibrary.asco.org/record/185464/abstract.

ORCID авторов / ORCID of authors
З.З. Мамедли / Z.Z. Mamedli: https://orcid.org/0000-0002-9289-1247

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

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

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

Статья поступила: 01.10.2020. **Принята к публикации:** 16.11.2020.
Article submitted: 01.10.2020. **Accepted for publication:** 16.11.2020.

Особенности метастазирования и рецидивирования у больных со стромально-клеточными опухолями яичников

А.М. Бейшембаев[1], М.Ш. Темирова[1], К.И. Жорданиа[2], А.Ю. Кашурников[3]

[1]Кыргызский государственный медицинский институт переподготовки и повышения квалификации им. С.Б. Даниярова Министерства здравоохранения Кыргызской Республики; Кыргызская Республика, 720064 Бишкек, ул. Боконбаева, 144а;
[2]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23;
[3]ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 115088 Москва, Шарикоподшипниковская ул., 9

***Контакты:** Алмаз Мукашевич Бейшембаев almazyaka@yandex.com*

***Цель исследования** – ретроспективный анализ связи стадии заболевания у пациенток со стромально-клеточными опухолями яичников (СКОЯ) с частотой рецидивирования и развития метастазов в лимфатических узлах.*
***Материалы и методы.** Обследовано 473 пациентки с диагнозом СКОЯ различного гистологического типа, проведена оценка особенностей метастазирования и рецидивирования СКОЯ, а также отдаленных результатов лечения.*
***Результаты.** Наиболее высокая частота рецидивов СКОЯ (>80 %) наблюдается при II, III и IV стадиях. Наиболее высокая частота развития метастазов в лимфатических узлах отмечалась у больных со СКОЯ III–IV стадии (50 %), однако более чем в 40 % случаев метастазы в лимфатических узлах развивались у пациенток с IA, IB, IC стадиями СКОЯ. Остальные 10 % приходились на II стадию заболевания. У пациенток со СКОЯ I стадии, которым не проводилась лимфодиссекция, в 21 % наблюдений развивались метастазы в лимфатических узлах.*
***Выводы.** Высокая частота метастазирования в лимфатические узлы при СКОЯ является фактором риска, изучение которого необходимо для выработки оптимальной хирургической тактики лечения.*

***Ключевые слова:** стромальные опухоли яичников, метастазирование, рецидивы, лимфодиссекция, опухоли яичников*

***Для цитирования:** Бейшембаев А.М., Темирова М.Ш., Жорданиа К.И., Кашурников А.Ю. Особенности метастазирования и рецидивирования у больных со стромально-клеточными опухолями яичников. Тазовая хирургия и онкология 2020;10(3–4):54–9.*

DOI: 10.17650/2686-9594-2020-10-3-4-54-59

CC BY

Features of metastasis and recurrence in patients with stromal cell ovarian tumors

A.M. Beyshembaev[1], M.Sh. Temirova[1], K.I. Zhordania[2], A.Yu. Kashurnikov[3]

[1]Kyrgyz State Medical Institute of Retraining and Advanced Training named after S.B. Daniyarov, Ministry of Health of the Kyrgyz Republic; 144A Bokonbaeva St., Bishkek 720064, Kyrgyz Republic;
[2]N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;
[3]Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department; 9 Sharikopodshipnikovskaya St., Moscow 115088, Russia

***Objective:** a retrospective analysis of association of the tumor stage of stromal cell ovarian tumors with the frequency of recurrence and development of metastases in lymph nodes.*
***Materials and methods.** 473 patients with stromal cell ovarian tumors with various histological types were examined, and long-term treatment results were evaluated.*
***Results.** The highest recurrence rate (more than 80 %) was observed in stages II, III and IV. The frequency of development of metastases in the lymph nodes was highest in patients with stromal cell ovarian tumors of III–IV stages (50 %); however, in more than 40 % of cases of metastases in the lymph nodes was developed in patients with stromal cell ovarian tumors of IA, IB, IC stages. The remaining 10 % of cases were in patients with stromal cell ovarian tumors of II stage. In patients with I stage without lymphadenectomy, metastases in the lymph nodes was developed in 21 % cases.*
***Conclusions.** The high frequency of lymph node metastasis in patients with stromal cell ovarian tumors is a risk factor, which had to be evaluated to develop surgical treatment tactics.*

***Key words:** stromal cell ovarian tumors, metastasis, lymphadenectomy, recurrence, ovarian tumors*

***For citation:** Beyshembaev A.M., Temirova M.Sh., Zhordania K.I., Kashurnikov A.Yu. Features of metastasis and recurrence in patients with stromal cell ovarian tumors. Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology 2020;10(3–4):54–9. (In Russ.).*

Введение

В структуре онкогинекологических заболеваний опухоли яичников занимают 3-е место по частоте после рака тела матки и рака шейки матки [1, 2]. Проведенные исследования наглядно показывают, что в последние десятилетия наблюдается постоянный рост заболеваемости опухолями яичников. Например, среднегодовой темп прироста заболеваемости раком яичников в России составляет 1,58 [2].

Стромально-клеточные опухоли яичников (СКОЯ) – группа овариальных неоплазий, характеризующихся общим происхождением из клеток стромы яичников, составляют от 3 до 5 % всех злокачественных опухолей яичников. Несмотря на относительно доброкачественное течение, в ряде случаев наблюдается высокая частота рецидивирования с метастазированием в лимфатические узлы.

Прогноз при СКОЯ, для которых характерна гормональная секреция, относительно благоприятный, хотя в целом при данной группе заболеваний описана достаточно высокая частота рецидивов, достигающая 40 % [3].

Основной метод лечения всех гистологических видов СКОЯ – хирургический. Традиционно используется оперативное вмешательство в объеме пангистерэктомии с двусторонним удалением придатков матки и удалением большого сальника. При распространенном процессе оптимальной хирургической тактикой является операция в объеме экстирпации матки с придатками, удаления большого сальника, а также, по возможности, удаления максимального количества визуализируемых опухолевых очагов [4].

Одним из критериев при стадировании опухолей яичников является наличие метастатического поражения лимфатических узлов [5, 6]. При этом целесообразность и объем лимфодиссекции до настоящего времени остаются дискутабельными, и ряд исследователей ставят под сомнения ее необходимость [7, 8]. В мировом научном сообществе не существует единого мнения о выполнении лимфодиссекции в качестве рутинной процедуры, а необходимость ее проведения регламентируется национальными стандартами лечения в каждой стране по-разному.

Необходимость оценки состояния метастазов в лимфатических узлах была признана в 1988 г., когда система установления диагноза рака яичников была изменена с клинической на хирургическую [9]. Таким образом, непосредственно после проведения операции в комплексе с процедурой хирургического стадирования стало возможно изменение стадии заболевания. В рекомендациях, установленных Международной федерацией гинекологии и акушерства (FIGO), рекомендовалось выполнять тазовую и парааортальную лимфаденэктомию при хирургическом лечении всем пациенткам со злокачественными новообразованиями яичников с I–II стадиями заболевания [10, 11]. Но это касалось только больных со злокачественными эпителиальными опухолями яичников, т. е. раком яичников. В то же время лимфодиссекция приводила к увеличению продолжительности операции и увеличению частоты послеоперационных осложнений. Таким образом, авторы сделали выводы о том, что количество осложнений, связанных с лимфодиссекцией, не оправдывает ее выполнения у пациенток с низким риском развития рецидива и ставит под вопрос необходимость ее проведения при раке яичников [6, 8]. С другой стороны, опубликованный A. du Bois метаанализ 9 исследований [5], а также работа M. Peiretti и соавт. [6] продемонстрировали, что рутинное проведение лимфодиссекции улучшает отдаленные результаты терапии больных распространенным эпителиальным раком яичников. В связи с этим часть онкогинекологов стали выполнять только селективную лимфодиссекцию и в основном для выявления женщин с высоким риском метастазов в лимфатических узлах, в то время как другие были сторонниками системной, расширенной лимфодиссекции [6, 7]. Тем не менее в настоящее время стандартной процедурой лечения именно рака яичников I–II стадии считается экстрафасциальная гистерэктомия, двустороннее удаление придатков с тазовой и парааортальной лимфодиссекцией и удаление большого сальника [9, 12].

Что же касается тактики хирургического лечения СКОЯ, то информация явно устарела, а результаты немногочисленных работ так и остаются противоречивыми. Так, для СКОЯ даже при I и II стадиях, которые клинически оцениваются как ранние, часто встречаются так называемые рецидивы заболевания, которые могут проявляться спустя многие годы и даже десятилетия после окончания лечения. Так, например, был зафиксирован случай так называемого рецидива СКОЯ через 40 лет после лечения [13]. Таким образом, проблема проведения лимфодиссекции при СКОЯ представляется актуальной задачей как с научной, так и с практической точки зрения.

Цель настоящего **исследования** – ретроспективный анализ связи стадии заболевания у пациенток со СКОЯ с частотой рецидивирования и развития метастазов в лимфатических узлах.

Материалы и методы

Нами был проведен анализ данных 473 пациенток со СКОЯ, которые проходили обследование и лечение в клинических отделениях ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им Н.Н. Блохина» Минздрава России (ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина» МЗ РФ) и Национального центра онкологии и гематологии Министерства здравоохранения Кыргызской Республики (НЦОГ МЗ КР).

Критериями включения являлись гистологический диагноз СКОЯ, наличие в архиве данных о стадии заболевания и отдаленных результатах лечения. Критериями

исключения были первично-множественные злокачественные новообразования. Изучались клинические данные пациенток со СКОЯ, которые лечились в период с 1990 по 2018 г. Анализировались такие данные, как гистологическая форма опухоли, возраст пациентки, стадия заболевания, объем операции и дальнейший исход. Пациенткам рутинно не выполнялась лимфодиссекция. Предоперационная химиотерапия проводилась при III и выше стадии заболевания.

Все проанализированные данные 473 пациенток со СКОЯ проходили строгую процедуру гистологической верификации. Все готовые препараты были проконсультированы и описаны в отделении патоморфологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ и проанализированы согласно модифицированной международной гистологической классификации опухолей Всемирной организации здравоохранения (№ 9). В целом полученная нами частота различных гистологических типов СКОЯ соответствует данным мировой литературы [14, 15].

Статистический анализ проводили в программе Statistica 10 с использованием непараметрических критериев Фишера и χ^2.

Результаты

Были проанализированы данные 473 пациенток (табл. 1).

Таблица 1. *Распределение по стадиям заболевания включенных в исследование пациенток, n (%)*

Table 1. *Distribution of patients included in the study by their disease stage, n (%)*

Стадия заболевания Disease stage	Общая группа General group	Пациентки с рецидивами Patients with relapses
IA, IB	200 (42,3)	74 (37,0)
IC	189 (39,9)	95 (50,2)
IIA, IIB, IIC	61 (12,9)	50 (81,9)
III–IV	23 (4,9)	22 (95,6)
Всего *Total*	*473 (100)*	*241 (50,9)*

При распределении всех пациенток со СКОЯ по гистологическим типам опухолей оказалось, что из 473 пациенток 399 (84,3 %) были с гранулезоклеточной опухолью взрослого типа (ГКОВТ), 39 (8,3 %) – с андробластомой яичников, 18 (3,8 %) – с гранулезоклеточной опухолью ювенильного типа, 12 (2,9 %) – со злокачественной текомой, 3 (0,7 %) – с опухолью из клеток Сертоли и Лейдинга. Сроки наблюдения составили от 3 мес до 18 лет (медиана – 74,2 мес).

Согласно гистологическому типу все больные со СКОЯ были распределены на группы (табл. 2).

Следует отметить, что наиболее распространенным типом СКОЯ в нашей выборке, естественно, была ГКОВТ, частота встречаемости которой среди всех СКОЯ составляла 84,4 и 84,5 % в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ и НЦОГ МЗ КР соответственно. Реже встречались гранулезоклеточная опухоль ювенильного типа, андробластома, злокачественная текома. Наименьшую долю (<0,7 %) составляла недифференцированная опухоль стромы полового тяжа.

У 241 пациентки были выявлены рецидивы заболевания, причем у 51 пациентки наблюдалось метастатическое поражение лимфатических узлов. Большинство пациенток с рецидивами составили больные с диагнозом ГКОВТ.

Детальный анализ структуры больных с рецидивами СКОЯ выявил прямую зависимость частоты рецидивирования от стадии заболевания (табл. 3).

Как видно из таблицы, средняя частота рецидивов по группе достигает 50,9 %. При этом частота рецидивирования при III–IV стадии была значительно выше, достигая 95,6 %, нежели при стадии IC (C1, C2, C3) ($p = 0,0003$) и стадиях IA, IB ($p = 0,00001$), но при этом не отличалась от таковой при IIA и IIB стадиях заболевания. Соответственно, частота рецидивирования в группе пациенток с IIA и IIB стадиями заболевания была статистически значимо выше, чем при IC (C1, C2, C3) и IA, IB стадиях ($p <0,000001$). Также достоверные различия ($p = 0,0056$) были получены между больными со стадиями IC (C1, C2, C3) и IA, IB, а при стадии IC (C1, C2, C3) рецидивы возникали в половине всех анализируемых случаев.

Таким образом, анализ структуры больных с рецидивами изучаемых овариальных неоплазий показал наличие прямой зависимости частоты рецидивирования СКОЯ от стадии заболевания, что подтверждает данные литературы [8, 14, 16], согласно которым стадия является основным прогностическим фактором у больных со СКОЯ, при этом с увеличением стадии, соответственно, возрастает частота рецидивирования.

Другим прогностически неблагоприятным фактором, связанным со стадией опухолевого процесса, является метастатическое поражение лимфатических узлов при рецидивах заболевания. Нами было проведено детальное изучение распределения пациенток с возникшими в дальнейшем метастазами СКОЯ в лимфатических узлах в зависимости от стадии заболевания (табл. 4).

Как видим, наибольшая частота поражения лимфатических узлов наблюдается при поздних стадиях заболевания, достоверно превышая таковую при более ранних стадиях: IC (C1, C2, C3) ($p = 0,001$) и IIA, IIB ($p = 0,007$).

В то же время относительно всей группы больных с поражением лимфатических узлов у 41,2 %, а именно

Таблица 2. *Гистологическая характеристика 473 больных со стромально-клеточными опухолями яичников, n (%)*

Table 2. *Histological characteristics of 473 patients with stromal cell ovarian tumors, n (%)*

Гистологический тип опухоли Histological tumor type	Лечебные учреждения Medical institutions		Всего Total
	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (*n* = 363) N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (*n* = 363)	Национальный центр онкологии и гематологии Министерства здравоохранения Кыргызской Республики (*n* = 110) National Center of Oncology and Hematology, Ministry of Health of the Kyrgyz Republic (*n* = 110)	
Гранулезоклеточная опухоль взрослого типа Adult-type granulosa cell tumor	306 (84,4)	93 (84,5)	399 (84,3)
Гранулезоклеточная опухоль ювенильного типа Juvenile-type granulosa cell tumor	18 (4,9)	–	18 (3,8)
Андробластома Sertoli–Leydig cell tumor	36 (9,9)	3 (2,7)	39 (8,3)
Злокачественная текома Malignant thecoma	–	14 (12,8)	14 (2,9)
Недифференцированная опухоль стромы полового тяжа Undifferentiated sex cord-gonadal stromal tumor	3 (0,8)	–	3 (0,7)

Таблица 3. *Частота рецидивов стромально-клеточных опухолей яичников в зависимости от стадии заболевания*

Table 3. *Frequency of relapses of stromal cell ovarian tumors depending on the disease stage*

Стадия заболевания (FIGO 2014) Disease stage (FIGO 2014)	Общая группа, *n* General group, *n*	Пациентки с рецидивами, *n* (%) Patients with relapses, *n* (%)
IA, IB	200	74 (37,0)
IC (C1, C2, C3)	189	95 (50,3)
IIA, IIB	61	50 (81,9)
III–IV	23	22 (95,6)
Все стадии All stages	473	241 (50,9)

Таблица 4. *Распределение пациенток с рецидивами стромально-клеточных опухолей яичников в зависимости от метастатического поражения лимфатических узлов*

Table 4. *Distribution of patients with recurrent stromal cell ovarian tumors depending on the presence of lymph node metastasis*

Стадия заболевания (FIGO 2014) Disease stage (FIGO 2014)	Пациентки с рецидивами, *n* Patients with relapses, *n*	Пациентки с метастатическим поражением лимфатических узлов, *n* (%) Patients with metastatic lymph node lesions, *n* (%)
IA, IB	74	21 (28,4)
IC (C1, C2, C3)	95	10 (10,5)
IIA, IIB	50	9 (18,0)
III–IV	22	11 (50,0)
Все стадии All stages	241	51 (21,1)

у 21 пациентки из всей подгруппы пациенток с ГКОВТ (*n* = 51), диагностированы ранние стадии заболевания (IA, IB). Таким образом, даже ранние стадии СКОЯ, таких как ГКОВТ, также могут приводить к рецидивам заболевания в виде поражения лимфатических узлов, что ставит вопрос о необходимости лимфодиссекции не только на поздних, но и на ранних стадиях СКОЯ. Анализ анамнестических данных показал, что у 100 пациенток со стадиями IA, IB, IC (C1, C2, C3), которым не проводилась лимфодиссекция, в 21 % наблюдений развились метастазы в лимфатических узлах.

Обсуждение

Анализ структуры больных с рецидивами СКОЯ показал наличие прямой связи частоты рецидивирования от стадии заболевания: с увеличением стадии возрастает и частота рецидивирования. Таким образом, с нашей точки зрения, при хирургическом лечении СКОЯ необходимо выделение групп пациенток с высоким риском метастазирования в лимфатические узлы для выполнения им рутинной лимфодиссекции, в то время как, согласно данным литературы, выполнение рутинной лимфодиссекции у пациенток с низким риском метастазирования не рекомендуется,

поскольку приводит лишь к увеличению частоты хирургических осложнений при интактных лимфатических узлах [6, 8]. Низкий риск – это небольшая распространенность опухолевого процесса, отсутствие некробиотических изменений и низкой дифференцировки опухоли. При этом в мировой литературе в основном рассматриваются эпителиальные опухоли яичников [4, 5, 7], тогда как особенности метастазирования при СКОЯ в целом и при ГКОВТ в частности освещены недостаточно [14].

Результаты исследования выживаемости больных исследуемой группы будут приведены в дальнейших публикациях.

Выводы

Среди СКОЯ наибольший риск рецидива характерен для ГКОВТ, при этом одним из прогностически неблагоприятных факторов является метастатическое поражение лимфатических узлов.

Наличие метастазов в лимфатических узлах, отмеченное в 21,1 % наблюдений рецидивов СКОЯ, – достаточно серьезный фактор, более глубокое изучение которого необходимо для выработки оптимальной тактики лечения. Тот факт, что без проведения лимфодиссекции метастазы в лимфатических узлах развивались у 21 % пациенток с ранними стадиями заболевания, ставит вопрос о возможной целесообразности проведения лимфодиссекции даже при ГКОВТ I стадии. Подводя итог, необходимо отметить, что проблема объема оперативного вмешательства при СКОЯ требует дальнейших дополнительных исследований и более глубокого анализа на большем клиническом материале.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бейшембаев А.М. Клинико-морфологические особенности гранулезоклеточных опухолей яичников взрослого типа. Здравоохранение Кыргызстана 2018;(3):22–5. [Beyshembaev A.M. Clinical and morphological characteristics of adult-type granulosa cell ovarian tumors. Zdravookhranenie Kyrgyzstana = Healthcare in Kyrgyzstan 2018;(3):22–5. (In Russ.)]. DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.4.289-296.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2019. 231 с. [Situation with cancer care in Russia in 2018. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: 2019. 231 p. (In Russ.)].
3. Miura M., Suzuki S., Shibata K. et al. Estrogen producing ovarian fibrosarcoma: A case report. Nagoya J Med Sci 2019;81(1):171–6. DOI: 10.18999/nagjms.81.1.171.
4. Козаченко В.П. Опухоли стромы полового тяжа. Онкогинекология 2015;(4):41–7. [Kozachenko V.P. Sex cord-gonadal stromal tumors. Onkoginekologiya = Gynecologic Oncology 2015;(4):41–7. (In Russ.)].
5. Bu Bois A. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). Cancer 2009;115:1234–44. DOI: 10.1002/cncr.24149.
6. Peiretti M., Zanagnolo V., Aletti G.D. et al. Role of maximal primary cytoreductive surgery in patients with advanced epithelial ovarian and tubal cancer: Surgical and oncological outcomes. Single institution experience. Gynecol Oncol 2010;119(2):259–64. DOI: 10.1016/j.ygyno.2010.07.032.
7. Chang S.J., Bristow R.E. Evolution of surgical treatment paradigms for advanced-stage ovarian cancer: redefining "optimal" residual disease. Gynecol Oncol 2012;125(2):483–92. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.02.024.
8. Wimberger P., Wehling M., Lehmann N. et al. Influence of residual tumor on outcome in ovarian cancer patients with FIGO stage IV disease: an exploratory analysis of the AGO-OVAR (Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group). Ann Surg Oncol 2010;17(6):1642–8. DOI: 10.1245/s10434-010-0964-9.
9. NCCN guidelines panel. Epithelial Ovarian Cancer. Version 1.2020. P. OV1. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#ovarian.
10. Harter P., Gnauert K., Hils R. et al. Pattern and clinical predictors of lymph node metastases in epithelial ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer 2007;17(6):1238–44. DOI: 10.1111/j.1525-1438.2007.00931.x.
11. May K., Bryant A., Dickinson H.O. et al. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. Cochrane Database Syst Rev 2010;(1):CD007585. DOI: 10.1002/14651858.CD007585.pub2.
12. Morice P., Joulie F., Camatte S. et al. Lymph node involvement in epithelial ovarian cancer: analysis of 276 pelvic and paraaortic lymphadenectomies and surgical implications. J Am Coll Surg 2003;197(2):198–205. DOI: 10.1016/S1072-7515(03)00234-5.
13. Kang M., Lee K.B., Park Y.H., Cho H.Y. First reported case of intrahepatic cholangiocarcinoma metastasis to thecoma. J Obstet Gynaecol 2019;39(3):429–31. DOI: 10.1080/01443615.2018.1504901.
14. Boussios S., Zarkavelis G., Seraj E. et al. Non-epithelial Ovarian Cancer: Elucidating Uncommon Gynaecological Malignancies. Anticancer Res 2016;36(10):5031–42. DOI: 10.21873/anticanres.11072.
15. Ghosh A., Ghartimagar D., Thapa S. et al. Ovarian tumors: pattern of histomorphological types – a 10 years study in a tertiary referral center and review of literature. Kathmandu Univ Med J (KUMJ) 2016;14(54):153–8.
16. Паяниди Ю.Г., Жорданиа К.И., Козаченко В.П. и др. Реабилитация больных с ятрогенной преждевременной недостаточностью яичников. Онкогинекология 2018;1(25):67–76. [Payanidi Yu.G., Zhordania K.I., Kozachenko V.P. et al. Rehabilitation of patients with iatrogenic premature ovarian insufficiency. Onkoginekologiya = Gynecologic Oncology 2018;1(25):67–76. (In Russ.)].

ORCID авторов / ORCID of authors
А.М. Бейшембаев / A.M. Beyshembaev: https://orcid.org/0000-0003-4915-2219
К.И. Жорданиа / K.I. Zhordania: https://orcid.org/0000-0001-7931-2338

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study 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.
Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Compliance with patient rights and principles of bioethics
The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Kyrgyz State Medical Institute of Retraining and Advanced Training named after S.B. Daniyarov, Ministry of Health of the Kyrgyz Republic.
All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 07.09.2020. **Принята к публикации:** 28.10.2020.
Article submitted: 07.09.2020. **Accepted for publication:** 28.10.2020.

Искусственный интеллект в онкохирургической практике

П.В. Мельников[1], В.Н. Доведов[2], Д.Ю. Каннер[1], И.Л. Черниковский[1]

[1]ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 143423 Московская область, Красногорский район, пос. Истра, 27;
[2]McKinsey & Company; США, 10007 Нью-Йорк, Гринвич-стрит, 175, Центр Three World Trade

Контакты: *Павел Викторович Мельников drmelnikov84@gmail.com*

Целью данного обзора было освещение основных понятий искусственного интеллекта в медицине с упором на применение этой области технологического развития в изменениях в хирургии. Проведен поиск в PubMed и Google по ключевым слова «искусственный интеллект», «хирургия». Дополнительные ссылки были получены путем перекрестных ссылок на ключевые статьи.
Интеграция искусственного интеллекта в хирургическую практику будет происходить в области образования, хранения и обработки медицинских данных, а скорость внедрения будет прямо пропорционально стоимости рабочей силы и необходимости в «прозрачности» статистических данных.

Ключевые слова: *искусственный интеллект, хирургия, онкология, машинное обучение, нейросети*

Для цитирования: *Мельников П.В., Доведов В.Н., Каннер Д.Ю., Черниковский И.Л. Искусственный интеллект в онкохирургической практике. Тазовая хирургия и онкология 2020;10(3–4):60–4.*

DOI: 10.17650/2686-9594-2020-10-3-4-60-64

CC BY

Artificial Intelligence in surgical practice

P.V. Melnikov[1], V.N. Dovedov[2], D.Yu. Kanner[1], I.L. Chernikovskiy[1]

[1]Moscow City Oncology Hospital No. 62; 27, Istra Settlement, Krasnogorskiy District, Moskovskaya Oblast 143423, Russia;
[2]McKinsey & Company; Three World Trade Center, 175 Greenwich St., New York 10007, USA

The aim of this literature review was to a highlight the basic concepts of artificial intelligence in medicine, focusing on the application of this area of technological development in changes of surgery. PubMed and Google searches were performed using the key words "artificial intelligence", "surgery". Further references were obtained by cross-referencing the key articles.
The integration of artificial intelligence into surgical practice will take place in the field of education, storage and processing of medical data and the speed of implementation will be in direct proportion to the cost of labor and the need for "transparency" of statistical data.

Key words: *artificial intelligence, surgery, oncology, machine learning, neural networks*

For citation: *Melnikov P.V., Dovedov V.N., Kanner D.Yu., Chernikovskiy I.L. Artificial Intelligence in surgical practice. Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology 2020;10(3–4):60–4. (In Russ.).*

Введение

Медицинская практика исторически рассматривалась как «искусство». Мнение экспертов, опыт и авторитарное суждение были основой для принятия решений. Исторический приоритет мнения начальника лечебного подразделения и недоверие к научной методологии (как в биомедицинских исследованиях) и статистическому анализу (как в эпидемиологии) создавали барьеры для включения этих инструментов в медицину либо делали их редкостью [1].

Весной 1990 г. координатор резидентуры Университета МакМастерса доктор Гордон Гайатт представил новую концепцию, которую он назвал "Evidence based medicine" («Научная медицина»), – новый метод преподавания медицины у постели больного с использованием критических методов оценки [2]. Первичная реакция коллег доктора Гайатта была критической, так как в новой концепции подразумевалось, что с точки зрения хирургов тех лет существующие алгоритмы принятия решений были, вероятно, верными, но менее «научными». Но доктор Гайатт описал новый основной учебный план программы резидентуры – «Доказательная медицина». С тех пор существенная часть медицинских исследований проводятся в парадигме доказательной медицины, а принятие решений учитывает уровни доказательности и степени клинических рекомендаций.

Но объем данных с каждым годом экспоненциально растет, и для лечения пациента хирург должен уверенно разбираться не только в хирургических тонкостях, но и в химиотерапии, радиологии, генетике, морфологии, визуальных методах исследования и т. п. В отчете независимой комиссии Королевской коллегии хирургов Великобритании в 2018 г. [3] утверждается,

что в следующие 20 лет хирургия изменится за счет 4 областей технологического развития:

– роботизированная/малоинвазивная хирургия;
– визуализация (включая виртуальную, смешанную и дополненную реальность);
– большие данные, геномика, искусственный интеллект (ИИ);
– специализированные вмешательства, такие как разработки в области трансплантации и лечения стволовыми клетками.

Эти направления привнесут большую персонализированность с более предсказуемыми результатами, более быстрым временем восстановления и меньшим риском осложнений. Из этих 4 направлений мы проанализировали публикации, исследующие роль ИИ в хирургии/хирургической онкологии.

Уже в 1950 г. Алан Тюринг, один из создателей современных компьютеров, предположил, что машинный (т. е. искусственный) интеллект способен достигать производительности человеческого уровня в задачах, связанных с познанием [4]. Сегодня есть надежда, что ИИ станет помощником в хирургической онкологии, а где-то и заменит врача. Об этом свидетельствует тот факт, что уже в 2016 г. большая часть инвестиций в исследование ИИ пришлась на здравоохранение по сравнению с другими секторами [5].

Целью данного **обзора** было освещение основных понятий ИИ в медицине с упором на применение этой области технологического развития в изменениях в хирургии.

Мы провели поиск в PubMed и Google по ключевым словам «искусственный интеллект», «хирургия». Дополнительные ссылки были получены путем перекрестных ссылок на ключевые статьи. Представлен обзор различных приложений, использующих технологии ИИ, которые применяются или разрабатываются в настоящее время в хирургии.

Виды и механизмы искусственного интеллекта

В новом тысячелетии пережил бурный рост такой вид ИИ, как машинное обучение (Machine Learning), став основным направлением развития ИИ. В настоящее время эти понятия практически отождествились и стали взаимозаменяемы. Машинное обучение обобщает класс алгоритмов, способных улучшать свою производительность на основе опыта, человеческого или собственного, в решении прикладных задач. Подобные алгоритмы учатся делать прогнозы, распознавая скрытые в массивах данных закономерности.

Существует 3 основных механизма машинного обучения. **Обучение с учителем** имеет место тогда, когда для обучения алгоритма мы предоставляем не только исходные условия (данные) решаемых задач, но и правильные ответы к ним. Например, маркируем желчный пузырь на фото/видео при лапароскопической холецистэктомии, и ИИ учится распознавать желчный пузырь на изображении. При **обучении без учителя** мы предоставляем лишь сами данные без правильных ответов. При этом ожидается, что алгоритм самостоятельно найдет в данных структуру, которая будет полезна человеку. Это, например, может быть оптимальная сегментация пациентов для нового заболевания или идентификация ярко-красного цвета определенной текстуры (например, кровотечения, отличного от не кровоточащей ткани) [6]. Третий вид машинного обучения – **обучение с подкреплением**; это класс алгоритмов, самостоятельно взаимодействующих с внешней средой и извлекающих опыт из отклика этой среды на свои действия [7].

Наибольшее распространение в приложениях получило обучение с учителем. И одним из популярных и эффективных инструментов для решения этой задачи в последнем десятилетии стали искусственные нейронные сети (Artificial Neural Networks). Нейронные сети устроены по аналогии с нервной системой человека в том плане, что обработка данных происходит в слоях простых вычислительных систем – нейронах, которые получают входные данные (аналогично дендритам в биологических нейронах), выполняют вычисления и передают выходные данные (аналогично аксонам) следующему нейрону. Нейроны входного уровня получают данные, в то время как нейроны скрытого слоя (можно использовать множество скрытых слоев) проводят вычисления, необходимые для анализа сложных взаимосвязей в данных [6]. В конечном итоге данные виды ИИ зачастую комбинируются друг с другом, а с точки зрения врачей для практического применения было предложено [8] разделить сферы ИИ в медицине на 2 подтипа:

1) виртуальный ИИ, т. е. которым можно пользоваться в смартфоне/персональном компьютере (от медицинских приложений и больших данных электронных медицинских карт до алгоритмов принятия решений, основанных на нейросетевых руководствах);
2) физический ИИ в виде программного обеспечения некоего медицинского устройства с практическим применением в робот-ассистированной хирургии, «умными» протезами для лиц с ограниченными возможностями или возрастными пациентами и т. п.

Задачи для искусственного интеллекта

Обработка естественного языка/речи (Natural Language Processing) – вид ИИ, в котором делается упор на формирование способности компьютера понимать человеческий язык, и он имеет решающее значение для крупномасштабного анализа данных электронных медицинских записей, особенно повествовательной документации врачей. Чтобы достичь понимания языка на человеческом уровне, успешные системы обработки речи должны выходить за рамки простого распознавания слов, чтобы включить в анализ семантику и синтаксис [9].

Компьютерное зрение (Computer Vision) – это машинное понимание изображений или видео, которое может достигнуть человеческого уровня распознания сцен и объектов. Компьютерное зрение использует математические методы для анализа визуальных изображений или видеопотоков в качестве количественно определяемых характеристик, таких как цвет, текстура и положение, которые затем можно использовать в наборе данных для идентификации статистически значимых событий, таких как кровотечение [10].

Искусственный интеллект в диагностике и прогнозировании

С одной стороны, ИИ на дооперационном этапе полезен в качестве диагностического инструмента, и это одна из точек приложения, достойная отдельной статьи. Причиной этому является тот факт, что системы ИИ могут получить больше информации из последовательных случаев в течение нескольких минут, что намного превышает количество случаев, которые может проанализировать врач за всю свою жизнь. Подходы к принятию решений на основе ИИ могут использоваться в случаях, когда эксперты не могут прийти к единому мнению (например, при выявлении туберкулеза легких на рентгенограммах грудной клетки) [11].

В некоторых исследованиях даже графическая информация в виде снимка опухоли кожи (рак, пигментный невус, меланома) была трактована с точностью, аналогичной таковой экспертных дерматологов [12]. В онкохирургической практике есть небольшая группа ретроспективных работ, показывающая, что ИИ может определять показатели, меняющие стратегию лечения опухолевых заболеваний, с высокой точностью, сопоставимой с таковой врачей-клиницистов, диагностов и морфологов (см. таблицу). Более того, системе от Google при анализе маммограмм у пациенток с уже известным диагнозом удалось сделать на 2,7–9,4 % меньше ложноотрицательных заключений и на 1,2–5,7 % меньше ложноположительных заключений по сравнению с заключениями экспертных рентгенологов [13].

С другой стороны, в исследованиях анализ больших данных позволит на дооперационном этапе стратифицировать пациентов на группы риска. В работе B.A. Fritz и соавт. продемонстрированы возможности нейросети Multipath Convolutional Neural Network, где в алгоритм заложили данные 95 907 оперированных пациентов, из которых в течение 30 дней умер 941 (1 %). Данные содержали характеристики пациентов, их коморбидный статус, предоперационные лабораторные анализы и интраоперационные анестезиологические цифровые данные пациентов, которым была выполнена операция с интубационной анестезией. Предиктивные возможности достигли ROC-AUC 0,867 (95 % доверительный интервал 0,835–0,899) [16]. В другой работе [17] показано, что модели машинного обучения опередили традиционные клинические модели в прогнозировании летальности, незапланированных повторных госпитализаций и увеличения продолжительности госпитализации. А машинное обучение существенно улучшило точность прогнозирования преждевременной летальности от всех причин в популяции среднего возраста в сравнении со стандартными методами [18]. Поскольку информация в историях болезни постоянно обновляется по мере поступления данных о пациентах, модели ИИ могут предоставлять прогнозы и рекомендации в режиме реального времени. Работы, опубликованные в течение последнего времени, демонстрируют целесообразность такого подхода. Платформа MySurgeryRisk использует данные из 285 переменных для прогнозирования 8 различных послеоперационных осложнений с AUC 0,82–0,94 и для прогнозирования

Исследования возможностей искусственного интеллекта в диагностике онкологических заболеваний и состояний
Studies evaluating capabilities of artificial intelligence in the diagnosis of cancers

Исследование Study	Вид искусственного интеллекта Type of artificial intelligence	Заболевание/показатель Disease/parameter	Чувствительность Sensitivity	Специфичность Specificity	Точность Accuracy
A. Esteva et al. [12]	Глубокая сверточная нейросеть Deep convolutional neural networks	Рак кожи Skin cancer	Сопоставимы с таковыми экспертов-дерматологов Comparable to those of expert dermatologists		
S.Z. Wang et al. [14]	Сверточная нейросеть Convolutional neural network	Магнитно-резонансная томография, циркулярная граница резекции при раке прямой кишки Magnetic resonance imaging, circumferential resection margin in rectal cancer	0,838	0,956	0,932
S.Z. Wang et al. [15]	Сверточная нейросеть с компьютерным обнаружением Convolutional neural network computer-aided detection	Метастатические лимфатические узлы при раке желудка при гистологическом исследовании Metastatic lymph nodes in gastric cancer during histological examination	0,778	0,995	0,989

смертности через 1, 3, 6, 12 и 24 мес с AUC 0,77–0,83 [19]. Электронные данные медицинской карты автоматически подаются в алгоритм, что устраняет необходимость ручного поиска и ввода данных и позволяет преодолеть серьезное препятствие для клинического принятия. В проспективном исследовании алгоритм предсказывал послеоперационные осложнения с большей точностью, чем врачи [20].

Искусственный интеллект для образования

Поскольку 1 мин хирургического видео высокой четкости, по оценкам, в 25 раз превышает объем данных, найденных в изображении компьютерной томографии высокого разрешения [21], на наш взгляд, образовательный процесс – одна из основных точек приложения ИИ. ИИ можно использовать для обработки огромных объемов хирургических данных для выявления или прогнозирования нежелательных явлений в режиме реального времени для поддержки интраоперационных клинических решений [22]. Анализ лапароскопической рукавной резекции желудка в реальном времени позволил с точностью 92,8 % автоматически определить этапы операции и выявить пропущенные или неожиданные этапы [23]. Также при лапароскопической холецистэктомии критический вид безопасности составлял от 62 до 79 в зависимости от этапа операции [24]. Обучающая модель достигла конкурентной точности 92,5; 95,4 и 91,3 % в таких стандартных заданиях, как шитье, перекладывание иглы и вязание узла соответственно [25].

Искусственный интеллект в операционной

Ранние попытки использовать ИИ для улучшения технических навыков ограничивалось простыми заданиями (например, шитье, вязание узлов) [26]. Однако A. Shademan и соавт. из Johns Hopkins University продемонстрировали возможности автономного робота Smart Tissue Autonomous Robot (STAR), разработанного в Johns Hopkins University, который был совмещен с алгоритмом, позволяющим как минимум не хуже обычных хирургов формировать самостоятельно *ex vivo* и *in vivo* кишечные анастомозы у животных [27]. Они сравнили такие суррогатные показатели качества шитья, как последовательность наложения швов, среднее расстояние между ними, давление, при котором возможно развитие несостоятельности анастомоза, количество ошибок, требующих удаления иглы, время наложения анастомоза и уменьшение просвета кишки.

Эти исследования не продемонстрировали клинического применения, они обозначили потенциал использования ИИ.

Искусственный интеллект после операции

Технологии обработки языка и машинного обучения продемонстрировали точность 92 % в предсказании несостоятельности анастомоза у пациентов в колоректальном отделении, когда различные данные были анализированы совокупно, в то время как разрозненный анализ показал меньшую точность (показатели жизнедеятельности – 65 %; лабораторные показатели –74 %; текстовые данные – 83 %) [28].

Экономический смысл искусственного интеллекта

Внедрение ИИ происходит, в том числе, и для оптимизации расходов. Анализ больших данных, по прогнозам, позволит ежегодно экономить на здравоохранении в США от 300 до 450 млрд долларов в год [29], и потому существует большой экономический стимул для включения ИИ и больших данных в несколько элементов нашей системы здравоохранения. Эта экономия выглядит впечатляюще, учитывая, что все мировые расходы на здравоохранение к 2022 г. достигнут 10 трлн долларов (Всемирная организация здравоохранения), из которых доля США достигнет 5,7 трлн долларов [30]. При этом ожидается, что расходы федерального бюджета в России на здравоохранение в 2021 г. составят 572,5 млрд рублей, т.е. порядка 8,8 млрд долларов [31]. Что выглядит достаточно скромно на фоне совокупных инвестиций в 500 млн долларов только в коллаборацию Verb Surgical, подразделение ИИ Johnson & Johnson's, Ethicon и Verily, подразделения естественных наук Google.

Исследователи российского здравоохранения из Кембриджа постулируют, что, несмотря на то, что с 2010 г. Министерство здравоохранения РФ все чаще стремится повысить качество медицинской помощи, предоставляя дополнительные ресурсы и новые инициативы в рамках всей системы здравоохранения, большинство инициатив редко оценивались. Подчеркивается необходимость крупных инвестиций для проведения исследований в области здравоохранения для раскрытия всего потенциала улучшения качества медицинской помощи в России [32]. На наш взгляд, сбор больших данных в масштабах отдельных клиник и целых регионов возможно возложить на ИИ.

Выводы

Хирурги имеют уникальную возможность помочь внедрить инновационные технологии ИИ, а не пассивно ждать, пока технология станет полезной. По мере развития ИИ в мире идет поиск его применению в медицине и в хирургии. Скорее всего, ИИ будет их интегральной частью и инструментом, помогающим врачу на этапах обучения, третьим мнением при визуальной диагностике, помощником при робот-ассистированной хирургии и т.д. Клиническое применение более-менее очевидно, и на сегодня все больше и больше исследований проводится для ответов на вопросы. Интенсивность внедрения ИИ станет прямо пропорциональной стоимости рабочей (медицинской) силы и заинтересованности в «прозрачном» сборе статистических данных и их честном анализе.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. White K.L. Healing the Schism: Epidemiology, Medicine, and the Public's Health. New York: Springer-Verlag, 1991.
2. Guyatt G.H. Evidence-based medicine. ACP J Club 1991;114(2):A16. DOI: 10.7326/ACPJC-1991-114-2-A16.
3. Future of Surgery. Available at: https://futureofsurgery.rcseng.ac.uk/?_ga=2.41715170.1984684233.1579034256-913643071.1579034256.
4. Turing A.M. Computing Machinery and Intelligence. Mind 1950;236:433–60.
5. CB Insights Research. Healthcare remains the hottest AI category for deals. 2017. Available at: https://www.cbinsights.com/research/artificial-intelligence-healthcare-startups-investors/.
6. Deo R.C. Machine learning in medicine. Circulation 2015;132(20):1920–30.
7. Sutton R.S., Barto A.G. Reinforcement learning: An introduction. Vol. 1. Cambridge: MIT press, 1998.
8. Hamet P., Tremblay J. Artificial intelligence in medicine. Metabolism 2017;69S:S36–40.
9. Nadkarni P.M., Ohno-Machado L., Chapman W.W. Natural language processing: an introduction. JAMA 2011;18(5):544–51.
10. Szeliski R. Computer vision: algorithms and applications. Springer Science & Business Media, 2010.
11. Lakhani P., Sundaram B. Deep learning at chest radiography: Automated classification of pulmonary tuberculosis by using convolutional neural networks. Radiology 2017;284:574–82.
12. Esteva A., Kuprel B., Novoa R.A. et al. Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. Nature 2017;542:115–8.
13. McKinney S.M., Sieniek M., Godbole V. et al. International evaluation of an AI system for breast cancer screening. Nature 2020;577:89–94. DOI: 10.1038/s41586-019-1799-6.
14. Wang S.Z., Wang J.G., Lu Y. Clinical application of convolutional neural network in pathological diagnosis of metastatic lymph nodes of gastric cancer. Zhonghua Wai Ke Za Zhi 2019;57(12):934–8. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2019.12.012.
15. Wang D., Xu J., Zhang Z. et al. Evaluation of rectal cancer circumferential resection margin using faster region-based convolutional neural network in high-resolution magnetic resonance images. Dis Colon Rectum 2020;63(2):143–51. DOI: 10.1097/DCR.0000000000001519.
16. Fritz B.A., Cui Z. Zhang M.Deep-learning model for predicting 30-day postoperative mortality. Br J Anaesth 2019;123(5):688–95. DOI: 10.1016/j.bja.2019.07.025.
17. Rajkomar A., Oren E., Chen K. et al. Scalable and accurate deep learning with electronic health records. NPJ Digit Med 2018;1:18.
18. Weng S.F., Vaz L., Qureshi N. Prediction of premature all-cause mortality: A prospective general population cohort study comparing machine-learning and standard epidemiological approaches. PLoS One 2019;14(3):e0214365. DOI: 10.1371/journal.pone.0214365.
19. Bihorac A., Ozrazgat-Baslanti T., Ebadi A. et al. MySurgeryRisk: development and validation of a machine-learning risk algorithm for major complications and death after surgery. Ann Surg 2019;269(4):652–62.
20. Brennan M., Puri S., Ozrazgat-Baslanti T. et al. Comparing clinical judgment with the MySurgeryRisk algorithm for preoperative risk assessment: a pilot usability study. Surgery 2019;165(5):1035–45.
21. Natarajan P., Frenzel J.C., Smaltz D.H. Demystifying big data and machine learning for healthcare. CRC Press, 2017.
22. Hashimoto D.A., Rosman G., Rus D., Meireles O.R. Artificial Intelligence in Surgery: Promises and Perils. Ann Surg 2018;268(1):70–6. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002693.
23. Volkov M., Hashimoto D.A., Rosman G. et al. IEEE International Conference on Robotics and Automation. Singapore, 2017. Machine learning and coresets for automated real-time video segmentation of laparoscopic and robot-assisted surgery. Pp. 754–759.
24. Mascagni P., Fiorillo C., Urade T. et al. Formalizing video documentation of the Critical View of Safety in laparoscopic cholecystectomy: a step towards artificial intelligence assistance to improve surgical safety. Surg Endosc 2020;34(6):2709–14. DOI: 10.1007/s00464-019-07149-3.
25. Wang Z., Majewicz Fey A. Deep learning with convolutional neural network for objective skill evaluation in robot-assisted surgery. Int J Comput Assist Radiol Surg 2018;13(12):1959–70. DOI: 10.1007/s11548-018-1860-1.
26. DiPietro R., Lea C., Malpani A. et al. International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention. Springer International Publishing, 2016. Recognizing surgical activities with recurrent neural networks. Pp. 551–558.
27. Shademan A., Decker R.S., Opfermann J.D. et al. Supervised autonomous robotic soft tissue surgery. Sci Transl Med 2016;8(337):337ra64. DOI: 10.1126/scitranslmed.aad9398.
28. Soguero-Ruiz C., Hindberg K., Mora-Jimenez I. et al. Predicting colorectal surgical complications using heterogeneous clinical data and kernel methods. J Biomed Inform 2016;61:87–96.
29. Groves P., Kayyali B., Knott D. et al. The "big data" revolution in healthcare: Accelerating value and innovation. 2016.
30. Cuckler G.A., Sisko A.M., Poisal J.A. et al. National Health Expenditure Projections, 2017-26: Despite uncertainty, fundamentals primarily drive spending growth. Health Aff (Millwood) 2018;37(3):482–92.
31. World Health Organization. 2018. Current health expenditure (CHE) as percentage of gross domestic product (GDP). Available at: http://apps.who.int/gho/data/node.main.GHEDCHEGDPSHA2011.
32. Vlassov V., Bates K., McKee M. Quality improvement in hospitals in the Russian Federation, 2000–2016: a systematic review. Health Economics, Policy and Law 2019:1–11. DOI: 10.1017/S1744133119000252.

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

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

Статья поступила: 02.10.2020. **Принята к публикации:** 17.11.2020.
Article submitted: 02.10.2020. **Accepted for publication:** 17.11.2020.

Эндоскопические методы лечения хронического лучевого проктита

Е.А. Гришина, К.В. Шишин, И.Ю. Недолужко, Н.А. Курушкина, Л.В. Шумкина, А.В. Леонтьев

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

Контакты: *Елена Александровна Гришина e.grishina@mknc.ru*

Эндоскопические технологии являются не только приоритетным методом диагностики и стадирования, но и основным методом эффективного лечения хронического лучевого проктита. Среди эндоскопических методов лечения могут применяться аппликации формалина, а также остановка кровотечения и устранение сосудистых трансформаций при помощи лигирующих устройств, различных видов лазерного облучения, биполярной коагуляции и криовоздействия, однако при применении этих методов описана большая частота осложнений, в то время как аргоноплазменная коагуляция и радиочастотная аблация являются эффективными, относительно безопасными способами лечения хронического лучевого проктита и легко переносятся пациентами.

Ключевые слова: *хронический лучевой проктит, эндоскопическая хирургия, радиочастотная аблация, аргоноплазменная коагуляция*

Для цитирования: *Гришина Е.А., Шишин К.В., Недолужко И.Ю. и др. Эндоскопические методы лечения хронического лучевого проктита. Тазовая хирургия и онкология 2020;10(3–4):65–72.*

DOI: 10.17650/2686-9594-2020-10-3-4-65-72

CC BY

Endoscopic treatment for chronic radiation proctitis

E.A. Grishina, K.V. Shishin, I.Yu. Nedoluzhko, N.A. Kurushkina, L.V. Shumkina, A.V. Leontyev

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

The preferred method in detection and staging of chronic radiation proctitis is colonoscopy. Moreover, endoscopy is used widely in treating patients with this disease. The main goal of endoscopic techniques is hemostasis and elimination of vascular transformations. This includes formalin application, band ligation, various types of laser irradiation, bipolar coagulation and cryotherapy. However, these methods are associated with relatively high risk of complications, whereas argon plasma coagulation and radiofrequency ablation are effective, relatively safe techniques for chronic radiation proctitis and well tolerated by patients.

Key words: *chronic radiation proctitis, endoscopic surgery, radiofrequency ablation, argon plasma coagulation*

For citation: *Grishina E.A., Shishin K.V., Nedoluzhko I.Yu. et al. Endoscopic treatment for chronic radiation proctitis. Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology 2020;10(3–4):65–72. (In Russ.).*

На сегодняшний день лучевая терапия является одним из основных методов комплексного лечения злокачественных новообразований, который применяется примерно у 60 % пациентов с онкологическими заболеваниями органов малого таза [1]. Несмотря на то, что современные источники излучения позволяют сфокусироваться на органах-мишенях, полностью избежать лучевого воздействия на здоровые органы и ткани не представляется возможным. Как следствие, развитие лучевых повреждений здоровых тканей и органов является актуальной проблемой [2].

Использование конформной и интенсивно модулированной лучевой терапии, активное применение брахитерапии при раке тазовой локализации позволило значительно повысить эффективность лечения и частоту полных ответов. Однако частота поздних лучевых повреждений прямой кишки остается достаточно высокой и достигает 5–20 % [3].

Поздние лучевые повреждения прямой кишки в виде лучевого проктита являются распространенным осложнением после лучевой терапии злокачественных опухолей малого таза (рака вульвы, шейки, тела матки, предстательной железы и прямой кишки), развивающимся не ранее чем через 3 мес после окончания лечения и носящим хроническое рецидивирующее течение [1].

По мнению ряда авторов, причиной развития лучевых повреждений являются высокие разовые или суммарные дозы облучения в тех случаях, когда не учитываются особенности распределения дозы. При планировании лучевого лечения имеются весьма объективные сложности профилактики непреднамеренного

повреждения соседних органов, которые обусловлены анатомически близким расположением органов в малом тазу. Чаще лучевые повреждения являются сочетанными, изолированные поражения одного органа наблюдаются крайне редко [4–6].

При планировании лучевого лечения следует учитывать исходное состояние органов, располагающихся в зоне потенциального воздействия. Наличие сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, гипертоническая болезнь, воспалительные заболевания кишечника) является дополнительным фактором риска развития лучевых поражений. Также необходимо принимать во внимание стадию опухолевого процесса и суммарную очаговую дозу воздействия [7, 8].

Особую группу составляют пациенты с системными заболеваниями соединительной ткани. У этой категории больных определяются исходные изменения структуры сосудистой стенки и патофизиологические особенности соединительной ткани, которые влияют на частоту и тяжесть лучевых поражений. B. Longobardi и соавт. оценили частоту возникновения лучевых повреждений у пациентов с ревматоидным артритом, системной красной волчанкой, склеродермией и выявили достоверную более высокую частоту поздних осложнений – 29,1 % по сравнению с 14 % в контрольной группе [9].

Хронический лучевой проктит (ХЛП) – одно из наиболее частых осложнений лучевой терапии в лечении онкологических заболеваний органов малого таза, развивается в 5–20 % случаев в зависимости от типа и дозы облучения. В основе заболевания лежит непосредственное радиационное повреждение слизистой оболочки прямой и сигмовидной кишки с минимальными воспалительными изменениями, поэтому термин «хроническая постлучевая проктопатия» является приоритетным для использования [10].

Патогенез ХЛП до сих пор полностью не изучен. Он начинается с радиационного поражения слизистой оболочки, которое приводит к дополнительному росту эндотелия и ремоделированию соединительной ткани, в результате чего возникают ишемические изменения тканей [11]. Излучение вызывает разрывы в цепочке ДНК, что приводит к гибели опухолевых клеток, однако это воздействие распространяется и на стволовые клетки кишечных крипт. Происходит массивная гибель клеток слизистого и подслизистого слоев стенки прямой кишки. В последующем активируется цитокиновая система, приводящая к хронической ишемии слизистой оболочки, прогрессирующей атрофии эпителия, фиброзу и развитию облитерирующего эндартериита. Все изменения в стенке прямой кишки, анальном канале приводят к развитию рецидивирующих кровотечений из вновь образованных сосудистых сплетений, стриктуре прямой кишки, образованию глубоких язв и ректовагинальных свищей [11, 12].

Лучевые повреждения прямой кишки подразделяют на острую и хроническую формы. Острые могут возникать в процессе проведения лучевой терапии в первые 6 нед после ее окончания. В зависимости от степени выраженности клинических проявлений данные осложнения могут являться причиной временного прерывания курса лечения. Хронические формы проявляются в первые 2–3 года после проведенного курса лучевой терапии, могут иметь рефрактерный период и носят рецидивирующее течение [13, 14].

В 1959 г. F. Irving и J.W. McElwain впервые описали ХЛП и первые методы его лечения. Для ХЛП характерно наличие латентного периода после окончания лучевой терапии и до появления клинических симптомов. Бессимптомный период может составлять от нескольких месяцев до года, чаще 6–12 мес [6, 15].

Клиническими проявлениями ХЛП являются боли внизу живота различной интенсивности, которые усиливаются при акте дефекации, диарея, тенезмы и императивные позывы на дефекацию. Однако наиболее значимым клиническим проявлением заболевания являются ректальные кровотечения. Прямокишечное кровотечение – наиболее распространенный симптом, имеющий место более чем у 80 % пациентов с поздними лучевыми повреждениями прямой кишки. Ректальные кровотечения носят тяжелый и рефрактерный характер, часто не поддаются консервативной терапии и могут приводить к развитию анемии тяжелой степени [16].

При развернутой клинической картине заболевания существенно ограничивается ежедневная активность и снижается качество жизни пациентов. Механизм возникновения кровотечений обусловлен просачиванием крови через рыхлую ишемизированную слизистую оболочку или разрывы телеангиэктазий. Кровотечения могут носить достаточно массивный характер и являться причиной анемии, требующей переливания компонентов крови. Симптомы заболевания неспецифичны, поэтому для окончательной постановки диагноза следует проводить дифференциальную диагностику с воспалительными заболеваниями кишечника [6, 17].

Для оценки повреждений прямой кишки используют шкалу степени выраженности постлучевого проктита RTOG/EORTC (Radiation Therapy Oncology Group Rectal Toxicity Scale, 1995) (табл. 1) [18].

Стандартным методом диагностики ХЛП является эндоскопическое исследование прямой и сигмовидной кишки. Во время проведения колоноскопии выявляются бледность слизистой оболочки, отечность, рыхлая слизистая оболочка со спонтанными кровоизлияниями. При более тяжелом течении отмечаются язвенные дефекты слизистой, стриктуры и свищи. Морфологическое исследование слизистой оболочки прямой кишки у пациентов с поздними лучевыми повреждениями позволяет провести дифференциальную диагностику с другими воспалительными заболеваниями кишечника [17].

Таблица 1. *Шкала оценки тяжести лучевого проктита*

Table 1. *Scale for assessing radiation proctitis severity*

Степень тяжести Severity	Клинические проявления Clinical manifestations
0	Без проявлений None
1	Легкая диарея (<5 раз в день), редкие спазмы, не требующие приема анальгетиков, незначительные выделения из прямой кишки Mild diarrhea (<5 times a day); rare spasms that do not require analgesics; minor discharge from the rectum
2	Диарея (>5 раз в день), значительные выделения слизи и непостоянные кровотечения Diarrhea (>5 times a day); significant mucus discharge and intermittent bleeding
3	Обильные кровотечения, требующие хирургического вмешательства, наличие стриктуры Severe bleeding that requires surgery; presence of stricture
4	Некроз стенки кишки, перфорация, образование свищей Necrosis of the intestinal wall; perforation; fistulas
5	Летальный исход, связанный с проявлениями заболевания Death associated with disease manifestations

Для оценки степени тяжести поражения слизистой оболочки прямой кишки K.D. Chi была разработана система классификации ХЛП с учетом распространенности и степени выраженности телеангиэктазий – Rectal Telangiectasia Density Grading Scale. Применение шкалы Rectal Telangiectasia Density подразумевает оценку количества телеангиэктазий на слизистой оболочке прямой кишки с градацией от 0 до 3 (табл. 2).

Таблица 2. *Шкала плотности ректальных телеангиэктазий*

Table 2. *Scale for assessing rectal telangiectasia density*

Степень тяжести хронического лучевого проктита Severity of chronic radiation proctitis	Эндоскопический критерий Endoscopic criterion
0	Нормальная слизистая оболочка, без изменений Normal mucous membrane, no changes
1	<10 отдельных телеангиэктазий <10 separate telangiectasias
2	1 участок сливных телеангиэктазий и/или 10 и более дискретных телеангиэктазий 1 area of confluent telangiectasias and/or 10 or more discrete telangiectasias
3	2 и более участков сливных телеангиэктазий 2 and more areas of confluent telangiectasias

При разработке классификации в исследование включались пациенты с клиническими проявлениями ХЛП по следующим критериям: кровотечение из прямой кишки 3 раза в неделю; кровотечение при каждом акте дефекации; кровотечение при уровне гемоглобина <100 (см. табл. 2) [19].

Гистологическое исследование биоптатов измененной слизистой оболочки прямой кишки не имеет специфических диагностических критериев ХЛП, однако позволяет исключить другие причины проктопатии (воспалительные и инфекционные заболевания кишки). Но следует отметить, что гистологическое исследование рекомендуется проводить только в отдельных случаях при сомнениях в диагнозе, так как при взятии гистологического материала высока вероятность возникновения кровотечения, изъязвления и последующего формирования свищей [20].

Лечение ректальных кровотечений у таких пациентов представляется достаточно сложной задачей. Медикаментозная терапия, как правило, малоэффективна, а стандартные хирургические подходы сопровождаются большим числом осложнений и высокой летальностью. Эндоскопические технологии являются не только приоритетным методом диагностики и стадирования заболевания, но и основным методом эффективного комплексного лечения. Среди эндоскопических методов лечения могут применяться аппликации формалина, а также остановка кровотечения и устранение сосудистых трансформаций при помощи лигирующих устройств, различных видов лазерного облучения, биполярной и аргоноплазменной коагуляции (АПК), криовоздействия, радиочастотной аблации (РЧА) [21].

Современные методы лечения ХЛП включают консервативную терапию, эндоскопическое и хирургическое лечение [22, 23].

Консервативную терапию можно разделить на медикаментозные и немедикаментозные методы лечения.

Медикаментозное лечение основано на применении нестероидных противовоспалительных препаратов, глюкокортикостероидов (метилпреднизолон, преднизолон), препаратов 5-аминосалициловой кислоты (месалазин), гастропротекторов (сукральфат), витаминов А, С и Е, клизмы с короткоцепочечными жирными кислотами (бутират) [21, 24]. На сегодняшний день медикаментозная терапия не является доказанным эффективным методом лечения ХПП и используется при легкой степени тяжести заболевания для профилактики прогрессирования [21, 25].

К немедикаментозным методам консервативного лечения относится гипербарическая оксигенация (ГБО). Метод оказывает ангиогенный эффект, стимулирует образование коллагена, усиливает активность антиоксидантных ферментов, вследствие чего снижается концентрация свободных радикалов и усиливаются процессы реэпителизации. Эффективность методики в купировании проявлений ХЛП достигает

80–90 %. Существенным недостатком ГБО является его ограниченная доступность. Как правило, отделения ГБО-терапии расположены только в крупных специализированных центрах. В настоящее время ГБО не является рутинным повсеместно распространенным методом лечения ХЛП и обычно используется в тех случаях, когда выявляется резистентность к более доступным методам лечения [22, 26]. Кроме того, долгосрочная эффективность ГБО до сих пор не изучена.

Еще одним методом лечения ХЛП является хирургический. Оперативное вмешательство показано в 10–15 % наблюдений, однако при этом выявляется большая частота осложнений и летального исхода. Показаниями к оперативному вмешательству являются выраженные стриктуры прямой кишки, свищи, рецидивирующие профузные кровотечения, требующие переливания компонентов крови [6, 27]. Объем оперативного вмешательства заключается в резекции или экстирпации прямой кишки с формированием колостомы. При этом в 10 % случаев выведение колостомы используют в качестве временной меры, однако в последующем большинство колостом становятся постоянными, что резко снижает качество жизни пациентов [28].

Среди эндоскопических методов можно выделить орошение слизистой оболочки раствором формалина, лигирование сосудистых трансформаций, криоаблацию, АПК и РЧА. Основной целью эндоскопических методов лечения является уменьшение количества телеангиэктазий, которые приводят к развитию прямокишечных кровотечений.

Раствор формалина может быть применен путем орошения как при помощи клизм, так и при прецизионном введении через канал эндоскопа. При воздействии формалина на ткани с интенсивной неоваскуляризацией происходит химически опосредованный некроз, который приводит к склерозированию вновь образующихся патологических сосудов; таким образом, снижается риск возникновения кровотечения [23]. Эффективность метода достигает 70–100 %, однако отмечается большое число осложнений, таких как боли в прямой кишке, стриктуры, язвы, свищи. В редких случаях в результате лечения могут возникнуть перфорация кишки и анальная инконтиненция [29, 30].

T.H. Ma и соавт. провели исследование пациентов, которые получили лечение ХЛП путем орошения формалина в прямую кишку под спинальной анестезией. В исследование были включены пациенты с I–II степенью ХЛП, резистентные к медикаментозному лечению (применение кортикостероидов, сукральфата и 5-аминосалициловой кислоты). Критерием исключения явились осложненные формы ХЛП: язвенные дефекты слизистой оболочки, стриктуры (вследствие высокого риска перфораций), а также наличие интенсивных кровотечений, требующих переливания компонентов крови, аллергическая реакция на формалин. Перед исследованием выполнялась водяная клизма, затем – орошение слизистой прямой кишки 10–20 мл 4 % раствора формалина в течение 0,5–3,0 мин до полной остановки кровотечения. Авторы отметили эффективность метода у 79,1 % пациентов, при этом они отметили прекращение кровотечения в течение первых 2 сут после лечения. При эндоскопическом контроле также было отмечено уменьшение числа телеангиэктазий. У пациентов с обширными поражениями эффективность лечения была существенно ниже, с большим числом побочных эффектов в виде болевого синдрома, тенезм и формирования стриктур прямой кишки [31].

Таким образом, орошение формалином имеет ограниченное применение у пациентов с легкой степенью ХЛП. Также следует принимать во внимание высокую вероятность побочных эффектов (до 40–70 %) [3, 6, 32]. Кроме того, техника выполнения манипуляции, концентрация формалина и показатели эффективности лечения, о которых сообщалось в различных исследованиях, сильно различаются [26].

Эндоскопическое лигирование сосудистых трансформаций впервые применено в клинической практике в 1986 г. и в настоящее время считается методом выбора для профилактики и лечения кровотечений портального генеза из варикозно расширенных вен пищевода [33]. В 2012 г. B. Mangiavillano и соавт. опубликовали результаты лечения 1 пациента с ХЛП с помощью лигирующего устройства. Этому больному ранее было проведено 2 сеанса АПК ангиэктазий, которые привели к осложнению в виде формирования большого язвенного дефекта на фоне продолжающегося кровотечения из телеангиэктазий. Было проведено лигирование сосудистых трансформаций. Процедура выполнялась стандартным гастроскопом и стандартным устройством для эндоскопического лигирования. На протяжении всего периода лечения пациент также получал медикаментозную терапию месалазином. Всего было выполнено 2 сеанса с перерывом в 20 дней. Отмечены улучшение состояния пациента, уменьшение болевого синдрома, а также прекращение эпизодов кровотечения. Через 45 дней пациенту выполнена колоноскопия, при которой признаки ХЛП отсутствовали [34].

Однако этот метод не получил широкого распространения. В настоящее время требуется больше данных и проведение дополнительных исследований для оценки его эффективности.

Криоаблация с применением жидкого азота представляет собой метод бесконтактного воздействия на очаги сосудистой трансформации [35]. В специализированной литературе опубликовано несколько исследований применения криоаблации [36, 37]. Криотерапия выполняется с помощью катетера, проводимого через канал эндоскопа. Распыление жидкого азота короткими сериями в виде спрея проводится под визуальным

контролем при расположении криозонда на расстоянии 0,5–1,0 см от стенки кишки. Описаны технические трудности выполнения процедуры в виде ухудшения визуализации. С целью уменьшения этих проявлений J.A. Dumot и B.D. Greenwald предложили использование колпачка для резекции слизистой оболочки [38].

После выполненного лечения пациенты отмечали уменьшение болевого синдрома и прекращение ректального кровотечения. Однако описаны осложнения в виде перфорации стенки слепой кишки, вероятнее всего, из-за чрезмерной аппликации жидкого азота во время проведения процедуры. По этой причине в последующих исследованиях сокращалось время воздействия жидкого азота на слизистую оболочку, а также проводилась тотальная колоноскопия после завершения криоаблации [37].

Применение криоаблации для лечения ХЛП до сих пор носит экспериментальный характер. В настоящее время нет исследований, сравнивающих криотерапию с другими методами лечения. Однако исследования на животных показали, что воздействие жидкого азота на ткани глубже, чем при применении АПК и РЧА; исходя из этого, можно предположить, что криотерапия – более опасная методика в отношении развития послеоперационных перфораций и свищей.

Аргоноплазменная коагуляция представляет собой бесконтактный метод поверхностной коагуляции слизистой оболочки, который реализуется в потоке инертного газа аргона, преобразующегося в плазму.

Методика АПК показана при ХЛП легкой и средней степени тяжести. После проведенного лечения в 80–90 % случаев пациенты отмечают уменьшение кровотечения из прямой кишки, также у 60–75 % пациентов уменьшаются симптомы диареи и тенезмы [39, 40]. Преимуществом метода является возможность проведения равномерной поверхностной коагуляции тканей на глубину от 0,5 до 3 мм. В нескольких исследованиях сообщается, что для достижения хорошего эффекта терапии и уменьшения количества телеангиэктазий слизистой оболочки прямой кишки требуется проведение около 8 сеансов АПК [41]. Так, M. Kaassis и соавт. показали, что пациенты, получавшие АПК, после первых сеансов отмечали возникновение рецидивов кровотечения, которое удалось остановить. Для достижения стойкого эффекта им понадобилось проведение нескольких курсов АПК с интервалом между сеансами от 4 до 8 нед [42].

По сообщениям разных авторов, частота осложнений варьирует от 2 до 28 % и зависит от степени выраженности заболевания, опыта хирурга, выполняющего манипуляцию, характеристик оборудования. В процессе лечения могут возникать различные осложнения, вплоть до тяжелых, таких как глубокие язвенные дефекты, перфорация стенки кишки, стриктуры и свищи, что может быть связано с различиями использования режимов коагуляции [43]. На частоту возникновения язвенных дефектов в прямой кишке могут влиять технические параметры проведения манипуляции, такие как скорость потока газа, мощность коагуляции, интервал между сеансами [44].

Технические особенности выполнения АПК до сих пор не стандартизированы. По различным исследованиям диапазон использованных настроек мощности составляет от 30 до 60 Вт при скорости потока газа от 0,8 до 2,0 л. Однако прослеживается связь между низкими параметрами установки мощности и частотой осложнений. Почти все осложнения описаны при установке мощности >45 Вт. Таким образом, низкие настройки уровня мощности вызывают более контролируемую по глубине коагуляцию слизистой оболочки [45].

Возникновение стриктур после АПК наблюдается значительно реже, частота осложнения варьирует от 2 до 13 %. Следует учитывать, что большинство стриктур прямой кишки протекают бессимптомно.

Аргоноплазменная коагуляция не применяется при ХЛП тяжелой степени, а также при обширных участках телеангиэктазий (более половины вовлеченной слизистой оболочки прямой кишки). Также достаточно сложной областью считается расположение пораженного участка непосредственно над зубчатой линией, что связано с высоким риском повреждения чувствительной зоны слизистой оболочки анального канала и развития стойкого болевого синдрома в послеоперационном периоде [44].

Радиочастотная аблация является сравнительно новой технологией эндоскопического лечения ХЛП. Ограниченная глубина проникновения термического воздействия не превышает 0,5–1,0 мм и зависит от установленной мощности плотности контакта и продолжительности воздействия. Опубликованные исследования последнего времени показывают эффективность и безопасность использования РЧА для лечения лучевого проктита с использованием электродов локального воздействия HALO 90 [35, 46–48].

Техника хирургического воздействия на слизистую оболочку прямой кишки имеет некоторые различия по сравнению с работой на пищеводе. Анатомические особенности и большой диаметр кишки практически исключают возможность эффективного использования циркулярных аблационных катетеров. При этом невозможно обеспечить плотный контакт электрода с поверхностью слизистой оболочки. Поэтому приоритетным является использование электродов локального воздействия. Второй особенностью вмешательства является работа в инверсионном положении эндоскопа. При этом четко визуализируется дистальная граница патологических изменений и достигается полноценная обработка всей патологически измененной слизистой оболочки. Для оперативного вмешательства используются гастроскоп и стандартный аблационный катетер HALO 90, которым значительно

проще достигнуть комфортных условий работы в положении инверсии. С учетом инверсивной работы при монтаже рабочий электрод следует располагать в нижней полуокружности поля зрения аппарата.

Для обеспечения оптимального гемостаза следует осуществлять плотный контакт электрода с поверхностью слизистой оболочки прямой кишки. Сам электрод должен быть чистым и свободным от коагуляционного струпа, возникающего в процессе работы. С этой целью рекомендуется после каждых 8 циклов активации РЧА извлекать электрод и проводить его очистку. Следует начинать аблацию с дистального края поражения на 1 мм проксимальнее зубчатой линии с целью профилактики повреждения чувствительной зоны слизистой оболочки анального канала и возникновения болей в послеоперационном периоде. Для профилактики возникновения стриктуры прямой кишки нецелесообразно подвергать одномоментной циркулярной аблации >6 см кишки. При большой зоне поражения процедура аблации может повторяться с достижением конечного результата за несколько сеансов. На основании результатов проведенных ранее исследований рекомендуемые параметры плотности энергии составляют 12–15 Дж/см^2 при мощности тока 40 Вт. При этом не происходит трансмурального термического повреждения тканей и минимизируется риск развития ожоговой стриктуры прямой кишки [35, 48].

Для полноценной обработки всей поверхности слизистой оболочки электрод последовательно перемещается по окружности кишки с небольшим перекрыванием области радиочастотного воздействия. Эффективность коагуляции осуществляется по визуальным параметрам. Как правило, проводится последовательная двукратная обработка участка слизистой оболочки с последующим перемещением электрода. После циркулярной обработки слизистой оболочки электрод перемещается более проксимально, и цикл повторяется на другом уровне.

Болевые ощущения в послеоперационном периоде отмечаются примерно у 12 % больных и купируются приемом нестероидных воспалительных препаратов. После 1 или 2 сеансов РЧА достигается убедительный гемостатический эффект, который проявляется в виде редукции клинических проявлений и увеличения уровня гемоглобина крови [35, 48].

Также к преимуществам данного метода следует отнести реэпителизацию тканей без образования стенозов и изъязвлений. РЧА без дополнительного риска развития осложнений позволяет обрабатывать гораздо более обширные участки ткани по сравнению с другими методами лечения. Однако к недостаткам этого метода следует отнести стоимость расходных материалов на каждую процедуру.

Лечение ХЛП остается сложной и не изученной до конца задачей. В настоящее время эндоскопические технологии являются не только приоритетным методом диагностики и стадирования заболевания, но и основным методом эффективного лечения ХЛП. Несмотря на многообразие методов эндоскопического лечения, приоритетными являются АПК и РЧА. Эти методы эффективны, относительно безопасны и легко переносятся пациентами. Однако стоит отметить, что применение АПК эффективно при малой площади поражения слизистой оболочки прямой кишки, и для успешного результата может потребоваться несколько курсов лечения. РЧА по сравнению с другими методами лечения позволяет обрабатывать любые площади пораженной ткани без дополнительного риска развития осложнений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Beels L., Bacher K., Smeets P. et al. Dose-length product of scanners correlates with DNA damage in patients undergoing contrast CT. Eur J Radiol 2012;81(7):1495–9. DOI: 10.1016/j.ejrad.2011.04.063.
2. Sarin A., Safar B. Management of radiation proctitis. Gastroenterol Clin North Am 2013;42(4):913–25. DOI: 10.1016/j.gtc.2013.08.004.
3. Trzcinski R., Dziki A., Brys M. et al. Expression of vascular endothelial growth factor and its correlation with clinical symptoms and endoscopic findings in patients with chronic radiation proctitis. Colorectal Dis 2018;20(4):321–30. DOI: 10.1111/codi.13902.
4. Tabaja L., Sidani S.M. Management of radiation proctitis. Dig Dis Sci 2018;63(9):2180–8. DOI: 10.1007/s10620-018-5163-8.
5. Vanneste B.G., Van De Voorde L., de Ridder R.J. et al. Chronic radiation proctitis: tricks to prevent and treat. Int J Colorectal Dis 2015;30(10):1293–303. DOI: 10.1007/s00384-015-2289-4.
6. Weiner J.P., Wong A.T., Schwartz D. et al. Endoscopic and non-endoscopic approaches for the management of radiation-induced rectal bleeding. World J Gastroenterol 2016;22(31):6972–86. DOI: 10.3748/wjg.v22.i31.6972.
7. Kennedy G.D., Heise C.P. Radiation colitis and proctitis. Clin Colon Rectal Surg 2007;20(1):64–72. DOI: 10.1055/s-2007-970202.
8. Sindelar W.F., Kinsella T.J. Normal tissue tolerance to intraoperative radiotherapy. Surg Oncol Clin N Am 2003;12(4):925–42. DOI: 10.1016/s1055-3207(03)00087-5.
9. Longobardi B., Berardi G., Fiorino C. et al. Anatomical and clinical predictors of acute bowel toxicity in whole pelvis irradiation for prostate cancer with Tomotherapy. Radiother Oncol 2011;101(3):460–4. DOI: 10.1016/j.radonc.2011.07.014.
10. Hong J.J., Park W., Ehrenpreis E.D. Review article: current therapeutic options for radiation proctopathy. Aliment Pharmacol Ther 2001;15(9):1253–62. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2001.01075.x.
11. Quastler H. Cell renewal and acute radiation damage. Radiology 1959;73:161–5. DOI: 10.1148/73.2.161.
12. Shadad A.K., Sullivan F.J., Martin J.D., Egan L.J. Gastrointestinal radiation injury: symptoms, risk factors and mechanisms. World J Gastroenterol 2013;19(2):185–98. DOI: 10.3748/wjg.v19.i2.185.
13. Pedersen D., Bentzen S.M., Overgaard J. Early and late radiotherapeutic morbidity in 442 consecutive patients with locally advanced carcinoma of the uterine cervix. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994;29(5):941–52. DOI: 10.1016/0360-3016(94)90387-5.

14. Schultheiss T.E., Hanks G.E., Hunt M.A., Lee W.R. Incidence of and factors related to late complications in conformal and conventional radiation treatment of cancer of the prostate. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;32(3):643–9. DOI: 10.1016/0360-3016(95)00149-s.
15. Garg A.K., Mai W.Y., McGary J.E. et al. Radiation proctopathy in the treatment of prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;66(5):1294–305. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.07.1386.
16. Tagkalidis P.P., Tjandra J.J. Chronic radiation proctitis. ANZ J Surg 2001;71(4):230–7. DOI: 10.1046/j.1440-1622.2001.02081.x.
17. Leiper K., Morris A.I. Treatment of radiation proctitis. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2007;19(9):724–9. DOI: 10.1016/j.clon.2007.07.008.
18. Cox J.D., Stetz J., Pajak T.F. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;31(5):1341–6. DOI: 10.1016/0360-3016(95)00060-C.
19. Chi K.D., Ehrenpreis E.D., Jani A.B. Accuracy and reliability of the endoscopic classification of chronic radiation-induced proctopathy using a novel grading method. J Clin Gastroenterol 2005;39(1):42–6.
20. Goldner G., Tomicek B., Becker G. et al. Proctitis after external-beam radiotherapy for prostate cancer classified by Vienna Rectoscopy Score and correlated with EORTC/RTOG score for late rectal toxicity: results of a prospective multicenter study of 166 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;67(1):78–83. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.08.055.
21. Lenz L., Rohr R., Nakao F. et al. Chronic radiation proctopathy: A practical review of endoscopic treatment. World J Gastrointest Surg 2016;8(2):151–60. DOI: 10.4240/wjgs.v8.i2.151.
22. Clarke R.E., Tenorio L.M., Hussey J.R. et al. Hyperbaric oxygen treatment of chronic refractory radiation proctitis: a randomized and controlled double-blind crossover trial with long-term follow-up. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;72(1): 134–43. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.12.048.
23. Laterza L., Cecinato P., Guido A. et al. Management of radiation-induced rectal bleeding. Curr Gastroenterol Rep 2013;15(11):355. DOI: 10.1007/s11894-013-0355-z.
24. Kochhar R., Patel F., Dhar A. et al. Radiation-induced proctosigmoiditis. Prospective, randomized, double-blind controlled trial of oral sulfasalazine plus rectal steroids versus rectal sucralfate. Dig Dis Sci 1991;36(1):103–7. DOI: 10.1007/BF01300096.
25. Denton A., Forbes A., Andreyev J., Maher E.J. Non surgical interventions for late radiation proctitis in patients who have received radical radiotherapy to the pelvis. Cochrane Database Syst Rev 2002;(1):CD003455. DOI: 10.1002/14651858.CD003455.
26. Denton A.S., Andreyev H.J., Forbes A., Maher E.J. Systematic review for non-surgical interventions for the management of late radiation proctitis. Br J Cancer 2002;87(2):134–43. DOI: 10.1038/sj.bjc.6600360.
27. Lund J.A., Kaasa S., Wibe A. et al. Late radiation effects to the rectum and anus after treatment for prostate cancer; validity of the LENT/SOMA score. Acta Oncol 2013;52(4):727–35. DOI: 10.3109/0284186X.2013.747695.
28. Robertson I., Leung E., Hughes D. et al. Prospective analysis of stoma-related complications. Colorectal Dis 2005;7(3):279–85. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2005.00785.x.
29. Alfadhli A.A., Alazmi W.M., Ponich T. et al. Efficacy of argon plasma coagulation compared to topical formalin application for chronic radiation proctopathy. Can J Gastroenterol 2008;22(2):129–32. DOI: 10.1155/2008/964912.
30. Raman R.R. Two percent formalin retention enemas for hemorrhagic radiation proctitis: a preliminary report. Dis Colon Rectum 2007;50(7):1032–9. DOI: 10.1007/s10350-007-0241-6.
31. Ma T.H., Yuan Z.X., Zhong Q.H. et al. Formalin irrigation for hemorrhagic chronic radiation proctitis. World J Gastroenterol 2015;21(12):3593–8. DOI: 10.3748/wjg.v21.i12.3593.
32. De Parades V., Etienney I., Bauer P. et al. Formalin application in the treatment of chronic radiation-induced hemorrhagic proctitis – an effective but not risk-free procedure: a prospective study of 33 patients. Dis Colon Rectum 2005;48(8):1535–41. DOI: 10.1007/s10350-005-0030-z.
33. Bonilha D.Q., Lenz L., Correia L.M. et al. Propranolol associated with endoscopic band ligation reduces recurrence of esophageal varices for primary prophylaxis of variceal bleeding: a randomized-controlled trial. Eur J Gastroenterol Hepatol 2015;27(1):84–90. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000227.
34. Mangiavillano B., Morandi E., Viaggi P. et al. Rectal band ligation for treatment of extensive chronic hemorrhagic radiation proctitis. Endoscopy 2012;44(Suppl 2):UCTN:E375. DOI: 10.1055/s-0032-1310062.
35. Rustagi T., Corbett F.S., Mashimo H. Treatment of chronic radiation proctopathy with radiofrequency ablation (with video). Gastrointest Endosc 2015;81(2):428–36. DOI: 10.1016/j.gie.2014.04.038.
36. Moawad F.J., Maydonovitch C.L., Horwhat J.D. Efficacy of cryospray ablation for the treatment of chronic radiation proctitis in a pilot study. Dig Endosc 2013;25(2):174–9. DOI: 10.1111/j.1443-1661.2012.01355.x.
37. Hou J.K., Abudayyeh S., Shaib Y. Treatment of chronic radiation proctitis with cryoablation [published correction appears in Gastrointest Endosc 2011;73(5):1073]. Gastrointest Endosc 2011;73(2):383–9. DOI: 10.1016/j.gie.2010.10.044.
38. Dumot J.A., Greenwald B.D. Argon plasma coagulation, bipolar cautery, and cryotherapy: ABC's of ablative techniques. Endoscopy 2008;40(12):1026–32. DOI: 10.1055/s-0028-1103414.
39. Andreyev H.J. Argon plasma coagulation in chronic radiation proctitis: Postgate et al. Endoscopy 2007;39(8):751–2. DOI: 10.1055/s-2007-966772.
40. Sebastian S., O'Connor H., O'Morain C., Buckley M. Argon plasma coagulation as first-line treatment for chronic radiation proctopathy. J Gastroenterol Hepatol 2004;19(10):1169–73. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2004.03448.x.
41. Tjandra J.J., Sengupta S. Argon plasma coagulation is an effective treatment for refractory hemorrhagic radiation proctitis. Dis Colon Rectum 2001;44(12):1759–71. DOI: 10.1007/BF02234451.
42. Kaassis M., Oberti E., Burtin P., Boyer J. Argon plasma coagulation for the treatment of hemorrhagic radiation proctitis. Endoscopy 2000;32(9):673–6. DOI: 10.1055/s-2000-9023.
43. Sato Y., Takayama T., Sagawa T. et al. Argon plasma coagulation treatment of hemorrhagic radiation proctopathy: the optimal settings for application and long-term outcome. Gastrointest Endosc 2011;73(3):543–9. DOI: 10.1016/j.gie.2010.11.015.
44. Ravizza D., Fiori G., Trovato C., Crosta C. Frequency and outcomes of rectal ulcers during argon plasma coagulation for chronic radiation-induced proctopathy. Gastrointest Endosc 2003;57(4):519–25. DOI: 10.1067/mge.2003.144.
45. Canard J.M., Védrenne B., Bors G. et al. Résultats à long terme du traitement des rectites radiques hémorragiques par la coagulation au plasma d'argon [Long term results of treatment of hemorrhagic radiation proctitis by argon plasma coagulation]. Gastroenterol Clin Biol 2003;27(5):455–9.
46. Patel A., Pathak R., Deshpande V. et al. Radiofrequency ablation using BarRx for the endoscopic treatment of radiation proctopathy: a series of three cases. Clin Exp Gastroenterol 2014;7:453–60. DOI: 10.2147/CEG.S66534.
47. Pigò F., Bertani H., Manno M. et al. Radiofrequency ablation for chronic radiation proctitis: our initial experience with four cases. Tech Coloproctol 2014;18(11):1089–92. DOI: 10.1007/s10151-014-1178-0.
48. Dray X., Battaglia G., Wengrower D. et al. Radiofrequency ablation for the treatment of radiation proctitis. Endoscopy 2014;46(11):970–6. DOI: 10.1055/s-0034-1377756.

ORCID авторов / ORCID of authors
Е.А. Гришина / E.A. Grishina: https://orcid.org/0000-0002-1265-8382
К.В. Шишин / K.V. Shishin: https://orcid.org/0000-0003-0010-5294
И.Ю. Недолужко / I.Yu. Nedoluzhko: https://orcid.org/0000-0003-2647-4362
Н.А. Курушкина / N.A. Kurushkina: https://orcid.org/0000-0002-5281-1871
Л.В. Шумкина / L.V. Shumkina: https://orcid.org/0000-0001-8777-2713
А.В. Леонтьев / A.V. Leontyev: https://orcid.org/0000-0003-3363-6841

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

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

Статья поступила: 01.10.2020. **Принята к публикации:** 02.11.2020.
Article submitted: 01.10.2020. **Accepted for publication:** 02.11.2020.

Современные подходы к лечению местно-распространенного рака прямой кишки

А.А. Качмазов, Л.В. Болотина, А.Л. Корниецкая, Ю.Б. Карагодина, И.В. Дрошнева, А.А. Феденко

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

***Контакты:** Андрей Александрович Качмазов andrewkachmazov@gmail.com*

Проведение неоадъювантной химиолучевой терапии с последующим выполнением тотальной мезоректумэктомии и адъювантной химиотерапией в течение 6 мес является стандартным алгоритмом лечения местно-распространенного рака прямой кишки (Т3 или Т4, и/или N1–2; M0) и в течение более 15 лет входит в практические рекомендации всех ведущих онкологических сообществ. Результаты опубликованных клинических исследований, посвященных изучению данной тематики, свидетельствуют о возможности использования более персонализированных терапевтических подходов, потенциально приводящих к улучшению отдаленных результатов противоопухолевого лечения и качества жизни пациентов. В этой работе мы представляем обзор имеющихся результатов клинических исследований, посвященных индивидуализации стандартного предоперационного лекарственного лечения и принципиально новым концепциям терапии местно-распространенного рака прямой кишки.

***Ключевые слова:** рак прямой кишки, местно-распространенный рак, органосохраняющее лечение, неоадъювантная терапия, консолидирующая химиотерапия*

***Для цитирования:** Качмазов А.А., Болотина Л.В., Корниецкая А.Л. и др. Современные подходы к лечению местно-распространенного рака прямой кишки. Тазовая хирургия и онкология 2020;10(3–4):73–83.*

DOI: 10.17650/2686-9594-2020-10-3-4-73-83

CC BY

Novel approaches to treatment of locally advanced rectal cancer

A.A. Kachmazov, L.V. Bolotina, A.L. Kornietskaya, Yu.B. Karagodina, I.V. Droshneva, A.A. Fedenko

P.A. Hertzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia

Combination of neoadjuvant chemoradiotherapy with subsequent total mesorectum excision and 6-months of adjuvant chemotherapy remains a standard approach to treatment of locally advanced rectal cancer (T3 or T4 and/or N1–3; M0) for more than 15 years, which is reflected in practical guidelines of most leading oncological societies. However, recent data suggests possibilities of more individualized treatment conceptions with a potential of further improvement of long-term therapy outcomes and patient's quality of life. In this paper we present review of results of clinical trials which investigated new approaches to treatment of locally advanced rectal cancer.

***Key words:** rectal cancer, locally advanced cancer, watch-and-wait, neoadjuvant therapy, consolidation chemotherapy*

***For citation:** Kachmazov A.A., Bolotina L.V., Kornietskaya A.L. et al. Novel approaches to treatment of locally advanced rectal cancer. Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology 2020;10(3–4):73–83. (In Russ.).*

Неоадъювантное применение химиолучевой терапии (ХЛТ) с включением фторпиримидинов с последующим выполнением тотальной мезоректумэктомии (ТМЭ) является общепризнанным стандартом лечения местно-распространенного рака прямой кишки (МРРПК) (термин используется при распространении первичной опухоли Т3 либо Т4 и/или вовлечении регионарных лимфатических узлов N1–2). Данный алгоритм лечения входит в практические рекомендации, опубликованные Европейским обществом медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology, ESMO), Национальной сетью многопрофильных онкологических учреждений США (National Comprehensive Cancer Network, NCCN), а также Российским обществом клинической онкологии (Russian Society of Clinical Oncology, RUSSCO) и Ассоциацией онкологов России [1–4].

Согласно данным литературы после выполнения ТМЭ отмечается низкая частота рецидивов рака прямой кишки, однако возможность выполнения радикального хирургического лечения зависит от вовлечения в процесс мезоректальной фасции, а также степени распространения заболевания в регионарных лимфатических узлах. В случае наличия одного из вышеперечисленных факторов для уменьшения объема опухоли и достижения радикальности хирургического

лечения показано проведение предоперационной терапии [5, 6].

В 2004 г. R. Sauer и соавт. опубликовали результаты ключевого исследования III фазы CAO/ARO/AIO-94, в котором были показаны преимущества проведения ХЛТ с включением 5-фторурацила (5-ФУ) в неоадъювантном режиме. В группе пациентов с МРРПК, которым ХЛТ была проведена предоперационно, отмечены лучший локальный контроль заболевания и меньший профиль токсичности по сравнению с группой пациентов, которые получили ХЛТ в адъювантном режиме. Кроме того, проведение предоперационной ХЛТ привело к выполнению большего количества сфинктеросохраняющих хирургических вмешательств и, как следствие, к значительному улучшению качества жизни пациентов. Применение предоперационной ХЛТ позволило достичь полного патоморфологического ответа опухоли (pathological complete response, pCR) у 8 % пациентов. В то же время статистически достоверных различий в общей выживаемости (ОВ) между группами отмечено не было [7].

Внедрение предоперационной ХЛТ в стандарты лечения МРРПК позволило значительно улучшить локальный контроль заболевания: возникновение местного рецидива в разных исследованиях отмечалось у 6,0–10,7 % пациентов [7–9]. Преобладающей проблемой, требующей решения, в данный момент является отдаленное метастазирование. Согласно анализу, проведенному V. Valentini и соавт., среди 2795 пациентов с МРРПК риск возникновения отдаленных метастазов за 5-летний период наблюдения составил 30,8 % [10].

Становится очевидным, что применение однообразного и негибкого подхода к лечению всех пациентов с МРРПК нуждается в пересмотре. Контингент пациентов с МРРПК весьма разнообразен, и, учитывая морфологическую гетерогенность опухоли, соматический статус многих пациентов, которым необходимо проведение подобной высокотоксичной терапии, и, что наиболее важно, обширные критерии включения больных в данную схему терапии, возникают сомнения в том, что подобный подход к лечению является оптимальным для всех больных. Во многом обоснованы опасения, что некоторые пациенты с плохим прогнозом и обширным локальным распространением заболевания получают предоперационное лечение в недостаточном объеме, в то же время пациенты с хорошим прогнозом и небольшим объемом опухоли зачастую получают избыточную терапию.

Один из аспектов дискуссии по оптимизации подходов к неоадъювантной ХЛТ касается выбора оптимального режима лучевой терапии (ЛТ). Стандартным режимом в данном случае является использование пролонгированной ХЛТ с суммарной очаговой дозой (СОД) 50,4 Гр за 28 фракций в сочетании с инфузиями фторпиримидинов. В то же время возможно использование более короткого курса ЛТ с СОД 25 Гр за 5 фракций без сопутствующего введения химиопрепаратов. Стоит отметить, что в результатах некоторых исследований III фазы, в которых проводилось сравнение неоадъювантных режимов краткосрочной ЛТ и стандартной ХЛТ, не было выявлено достоверных различий в выживаемости без прогрессирования (ВБП) и ОВ между группами пациентов [11–13]. Кроме того, результаты ряда ретроспективных исследований и метаанализов показывают, что ответ опухоли на неоадъювантную ХЛТ зависит от времени проведения ХЛТ, и предполагают, что увеличение интервала между завершением неоадъювантной ХЛТ и хирургическим вмешательством является важным фактором в достижении pCR [14, 15].

Вышеперечисленные темы вынесены за рамки проведенного коллективом авторов анализа имеющихся в литературе сведений. В представленном обзоре мы сосредоточились на возможных вариантах максимального усовершенствования лекарственного компонента лечения, а также на возможностях оптимизации режимов и последовательности стандартной неоадъювантной ХЛТ и хирургического лечения.

Включение дополнительных цитостатических и таргетных агентов в стандартный режим химиолучевой терапии

Оксалиплатин. Попытки внедрения оксалиплатина в стандартный режим ХЛТ с включением фторпиримидинов предпринимаются в течение длительного периода времени. Оксалиплатин наряду с другими цитостатиками – производными платины является одним из наиболее используемых препаратов-радиомодификаторов в онкологии; ЛТ в сочетании с платиносодержащими цитостатическими агентами успешно применяется при лечении онкологических заболеваний различных локализаций. В отличие от других платиносодержащих цитостатиков, оксалиплатин показал свою эффективность как при применении совместно с 5-ФУ, так и в терапии 5-ФУ-резистентных опухолей прямой кишки [16]. Кроме того, сразу в нескольких масштабных исследованиях III фазы было показано, что применение оксалиплатина в сочетании с фторпиримидинами увеличивает частоту ответа на терапию и ОВ у больных метастатическим колоректальным раком (мКРР); данная комбинация препаратов используется как наиболее предпочтительный режим полихимиотерапии (ПХТ) мКРР [17–20]. Таким образом, именно введение оксалиплатина в схему ХЛТ являлось наиболее логичным шагом для оптимальной интенсификации стандартного лечения. В ряде исследований I–II фазы были получены лучшие показатели pCR у пациентов, получавших оксалиплатин в схеме лечения [21, 22].

Следующим шагом стал старт нескольких масштабных клинических исследований III фазы, однако полученные результаты оказались неоднозначными.

Несмотря на лучшие показатели pCR у пациентов, получавших оксалиплатин в сочетании с 5-ФУ, основной массив полученных данных указывает на статистически недостоверное увеличение показателей ВБП и ОВ при существенном увеличении токсичности проводимой ХЛТ при включении в режим терапии данного препарата [23–27]. Результаты одного из исследований, опубликованные C. Rödel и соавт., указывают на небольшое статистически достоверное увеличение 3-летней ВБП (75,9 % против 71,2 %), pCR (17 % против 13 %) и несущественное увеличение токсичности (12 % против 8 %). Однако и в данном исследовании результаты 5-летней ОВ оказались аналогичны в обеих группах (88 % как в присутствии, так и в отсутствие оксалиплатина в схеме лечения) [28, 29]. Более подробно полученные результаты отображены в табл. 1.

Таким образом, представляется затруднительным прийти к однозначному заключению о целесообразности включения оксалиплатина в схему лечения пациентов с МРРПК. Согласно результатам метаанализа,

Таблица 1. *Результаты исследований III фазы, в которых была проведена оценка эффективности включения оксалиплатина в режим стандартной неоадъювантной химиолучевой терапии*

Table 1. *Results of phase III trials evaluating the efficacy of oxaliplatin inclusion in the standard neoadjuvant chemoradiotherapy regimen*

Исследование Study	**Число пациентов** Number of patients	**Неоадъювантная терапия (группы лечения)** Neoadjuvant therapy (treatment groups)	**Адъювантная терапия** Adjuvant therapy	**Результаты** Results
STAR-01 C. Aschele et al., 2011 [23]	705	ЛТ 50,4 Гр + 5-ФУ; ЛТ 50,4 Гр + 5-ФУ + оксалиплатин RT 50.4 Gy + 5-FU; RT 50.4 Gy + 5-FU + oxaliplatin	5-ФУ 5-FU	pCR 16 % в обеих группах; токсичность III–IV степени: 4 % в группе 5-ФУ, 16 % в группе 5-ФУ + оксалиплатин pCR 16 % in both groups; grade III–IV toxicity: 4 % in the 5-FU group and 16 % in the 5-FU + oxaliplatin group
ACCORD 12 J.P. Gerard et al., 2010 [24, 25]	584	ЛТ 45 Гр + капецитабин; ЛТ 50,4 Гр + капецитабин + оксалиплатин RT 45 Gy + capecitabine; RT 50.4 Gy + capecitabine + oxaliplatin	–	ypT_0: 13,9 % в группе капецитабина, 19,2 % в группе капецитабин + оксалиплатин; токсичность III–IV степени: 3,2 % в группе капецитабина, 12,6 % в группе капецитабин + оксалиплатин; 5-летняя ВБП 67,9 % в группе капецитабина, 72,7 % в группе капецитабин + оксалиплатин ypT_0: 13.9 % in the capecitabine group and 19.2 % in the capecitabine + oxaliplatin group; grade III–IV toxicity: 3.2 % in the capecitabine group and 12.6 % in the capecitabine + oxaliplatin group; 5-year PFS: 67.9 % in the capecitabine group and 72.7 % in the capecitabine + oxaliplatin group
NSABP R-04 C.J. Allegra et al., 2015 [26]	1608	ЛТ 50,4 Гр + 5-ФУ; ЛТ 50,4 Гр + капецитабин; ЛТ 50,4 Гр + 5-ФУ + оксалиплатин; ЛТ 50,4 Гр + капецитабин + оксалиплатин RT 50.4 Gy + 5-FU; RT 50.4 Gy + capecitabine; RT 50.4 Gy + 5-FU + oxaliplatin; RT 50.4 Gy + capecitabine + oxaliplatin	–	Возникновение локорегионарного рецидива в течение 3 лет, 5-летняя ВБП и токсичность III–IV степени в группах без оксалиплатина и с оксалиплатином: 11,2 и 12,1 %; 69,2 и 64,2 %; 6,6 и 15,4 % соответственно Locoregional recurrence within 3 years, 5-year PFS, and grade III–IV toxicity in the groups without oxaliplatin and with oxaliplatin: 11.2 % and 12.1 %; 69.2 % and 64.2 %; 6.6 % and 15.4 % respectively
PETACC-6 H.J. Schmoll et al., 2014 [27]	1236	ЛТ 45 Гр + капецитабин; ЛТ 45 Гр + капецитабин + оксалиплатин RT 45 Gy + capecitabine; RT 45 Gy + capecitabine + oxaliplatin	Капецитабин; капецитабин + оксалиплатин Capecitabine; capecitabine + oxaliplatin	Трехлетняя ВБП, токсичность III–IV степени в группе с оксалиплатином и без оксалиплатина: 74,5 и 73,9 %; 15,1 и 36,7 % соответственно Three-year PFS and grade III–IV toxicity in the group with oxaliplatin and without oxaliplatin: 74.5 % and 73.9 %; 15.1 % and 36.7 % respectively
CAO/ARO/ AIO-04 C. Rödel et al., 2011 [28, 29]	1236	ЛТ 50,4 Гр + 5-ФУ; ЛТ 50,4 Гр + 5-ФУ + оксалиплатин RT 50.4 Gy + 5-FU; RT 50.4 Gy + 5-FU + oxaliplatin	5-ФУ; 5-ФУ + оксалиплатин 5-FU; 5-FU + oxaliplatin	pCR, 3-летняя ВБП, 5-летняя общая выживаемость, токсичность III–IV степени в группе без оксалиплатина и с оксалиплатина: 13 и 17 %; 71,2 и 75,9 %; 88 и 88 %; 8 и 12 % соответственно pCR, 3-year PFS, 5-year overall survival, grade III–IV toxicity in the group without oxaliplatin and with oxaliplatin: 13 % and 17 %; 71.2 % and 75.9 %; 88 % and 88 %; 8 % and 12 % respectively

Примечание. *ЛТ – лучевая терапия; 5-ФУ – 5-фторурацил; ВБП – выживаемость без прогрессирования.*
Note. *RT – radiotherapy; 5-FU – 5-fluorouracil; PFS – progression-free survival.*

проведенного J. Zheng и соавт. на основании результатов 8 клинических исследований (n = 5597), интродукция оксалиплатина в стандартную схему ХЛТ привела к значительному увеличению частоты достижения pCR и снижению риска возникновения местного рецидива. Кроме того, у пациентов, получавших оксалиплатин, была отмечена лучшая медиана ВБП (отношение рисков 0,867; 95 % доверительный интервал 0,741–0,992). В то же время исследователи не отметили различий между группами в количестве R0-резекций, сфинктеросохраняющих оперативных вмешательств, послеоперационных осложнений, показателях смертности и ОВ [30]. По данным метаанализа, проведенного F. de Felice и соавт., вследствие включения оксалиплатина в схему ХЛТ при МРРПК было отмечено статистически значимое снижение риска отдаленного метастазирования, однако не было выявлено снижения частоты местных рецидивов и увеличения ОВ и ВБП при более выраженном профиле токсичности [31].

Учитывая неоднородность имеющихся в литературе результатов, кажется необходимой разработка более четкой стратификации пациентов с МРРПК по группам риска. Использование оксалиплатина для интенсификации стандартной схемы ХЛТ представляется рациональной опцией у ограниченной группы больных с высоким риском отдаленного метастазирования и сохранным соматическим статусом (ECOG 0–1).

Иринотекан. Иринотекан является одним из химиотерапевтических агентов, используемых в лечении мКРР, с момента публикации данных ключевого исследования III фазы, проведенного C. Tournigand и соавт., в результате которого была отмечена сопоставимая с оксалиплатином эффективность препарата [32]. Неудивительно, что иринотекан был также неоднократно исследован в качестве потенциального препарата, способного привести к оптимальной интенсификации стандартной неоадъювантной ХЛТ с включением фторпиримидинов у пациентов с МРРПК.

В исследовании I/II фазы, проведенном G. Klautke и соавт., из 28 пациентов с МРРПК, включенных в протокол лечения с использованием капецитабина в дозах 500, 650, 750 и 825 мг/м^2 ежедневно и иринотекана в дозе 40 мг/м^2 еженедельно в сочетании с ЛТ (разовая очаговая доза 1,8 Гр; СОД 55,8 Гр), 25 пациентов были прооперированы, частота R0-резекций составила 96 %. В то же время токсические явления III степени тяжести (диарея) были отмечены у 9 пациентов, а 2 больных, участвовавших в исследовании, погибли вследствие токсичности лечения [33].

В более масштабных работах по данной теме, опубликованных позднее, были получены менее обнадеживающие результаты. Так, по данным рандомизированного исследования M. Jung и соавт. (n = 142), при сравнении эффективности режимов стандартной ХЛТ с включением 5-ФУ и лейковорина и экспериментальной ХЛТ с включением иринотекана в сочетании с химиотерапевтическим агентом S-1 (тегафур/гимерацил/отерацил) в экспериментальной группе была отмечена более высокая токсичность лечения при отсутствии увеличения 3-летней ВБП (79,7 % в группе 5-ФУ + лейковорин; 76,6 % в группе иринотекан + S-1). С другой стороны, в группе пациентов, получавших комбинацию иринотекан + S-1, была отмечена более высокая частота достижения pCR (25,8 % против 16,7 % в группе 5-ФУ + лейковорин), однако полученные различия не были статистически достоверны (p = 0,246) [34]. Стоит также отметить, что использование фторпиримидинового химиотерапевтического агента S-1 ограничено у людей европеоидной расы по причине значительно меньшей максимально переносимой дозы препарата по сравнению с пациентами, принадлежащими к монголоидной расе, что связывают с различиями в генотипе цитохрома CYP2A6 [35].

В исследовании RTOG 0247, результаты которого были опубликованы S.J. Wong и соавт., 146 больных МРРПК (T3 или T4, <12 см от ануса) были рандомизированы в 2 группы: капецитабин (1200 мг/м^2 5 дней в неделю) + иринотекан 50 мг/м^2/нед + ЛТ (разовая очаговая доза 1,8 Гр; СОД 50,4 Гр) и капецитабин (1650 мг/м^2 5 дней в неделю) + оксалиплатин 50 мг/м^2/нед + ЛТ в аналогичных дозах. После проведения хирургического лечения в группе пациентов, получавших оксалиплатин, была отмечена значительно более высокая частота достижения pCR (21 % против 10 %) [36]. Однако при более длительных сроках наблюдения авторы получили интересные результаты. Так, 4-летняя ВБП, ОВ, риск локального рецидива и риск отдаленного метастазирования составили 68, 85, 16 и 24 % соответственно в группе капецитабин + иринотекан против 62, 75, 18 и 30 % в группе капецитабин + оксалиплатин [37].

В данный момент проводится многоцентровое рандомизированное исследование III фазы ARISTOTLE 3, посвященное изучению эффективности и безопасности включения иринотекана в схему предоперационного лечения МРРПК, однако результаты данной работы планируются к публикации в 2022 г. [38].

Анти-EGFR агенты. Цетуксимаб. Эффективность и безопасность внедрения цетуксимаба в режим неоадъювантной ХЛТ у пациентов с МРРПК вне зависимости от мутационного статуса *RAS* и *BRAF* была изучена в нескольких клинических исследованиях I/II фазы. В ряде из них был отмечен относительно приемлемый профиль токсичности проводимой терапии. В то же время наблюдалось увеличение частоты некоторых нежелательных явлений (НЯ), характерных для данного препарата (диарея и кожная сыпь) [39–41]. Что наиболее важно, при применении цетуксимаба были зафиксированы более низкие по сравнению со стандартной ХЛТ показатели pCR [42]. По данным M. Kripp и соавт., добавление цетуксимаба к режиму неоадъювантной ХЛТ с включением капецитабина

Таблица 2. *Результаты исследований I/II фазы, в которых была проведена оценка эффективности и безопасности включения цетуксимаба в режим стандартной неоадъювантной химиолучевой терапии [44]*

Table 2. *Results of phase I/II trials evaluating the efficacy and safety of cetuximab inclusion in the standard neoadjuvant chemoradiotherapy regimen [44]*

Исследование Study	Число пациентов Number of patients	Препараты, вошедшие в комбинацию со стандартной химиолучевой терапией Drugs used in combination with standard chemoradiotherapy	Диарея ≥III степени тяжести, % Grade ≥III diarrhea, %	Кожная сыпь ≥III степени тяжести, % Grade ≥III skin rash, %	pCR, %
W. Eisterer et al., 2014* [40]	31	Цетуксимаб Cetuximab	16,1	6,5	0
K. Horisberger et al., 2009* [39]	50	Цетуксимаб + иринотекан Cetuximab + irinotecan	30,0	6,0	8
C. Rödel et al., 2008** [41]	60	Цетуксимаб + оксалиплатин Cetuximab + oxaliplatin	19,0	4,0	9
E.C. Cabebe et al., 2008** [45]	23	Цетуксимаб + оксалиплатин Cetuximab + oxaliplatin	Нет данных No data	8,7	17

Примечание. *Стандартная доза цетуксимаба в проведенных исследованиях составила 400 мг/м² в качестве нагрузочной дозы, затем 250 мг/м²/нед в течение проводимой химиолучевой терапии. *Нагрузочная доза цетуксимаба вводилась в 1-й день проведения химиолучевой терапии. **Нагрузочная доза цетуксимаба вводилась за неделю до начала проведения химиолучевой терапии.*

Note. *Standard dose of cetuximab in the studies was 400 mg/m² (loading dose) followed by 250 mg/m²/week during chemoradiotherapy. *Loading dose of cetuximab was administered on day 1 of chemoradiotherapy. **Loading dose of cetuximab was administered one week prior to chemoradiotherapy initiation.*

и иринотекана у пациентов с МРРПК не оказывает влияния на 5-летнюю ОВ и ВБП даже у пациентов с «диким» типом гена *KRAS* [43]. Более подробные данные приведены в табл. 2.

Панитумумаб. Эффективность включения панитумумаба в стандартную схему ХЛТ у пациентов с МРРПК оценивалась в нескольких клинических исследованиях II фазы. Исследовалась эффективность препарата в дозе 6 мг/кг, вводимого каждые 2 нед в течение 8 нед. В протокол StarPan/STAR-02 было включено 60 пациентов с МРРПК (cT3N^{+} или cT4N$^{-/+}$; >12 см от ануса). Помимо стандартной ХЛТ и панитумумаба, пациенты также получали оксалиплатин 60 мг/кг еженедельно в течение 6 нед. По результатам гистологического исследования после выполнения ТМЭ частота достижения pCR составила 21,1 %. В то же время было отмечено значительное увеличение частоты развития НЯ ≥III степени тяжести (диарея – 38,9 % случаев, кожная сыпь – 18,6 %). Один пациент скончался вследствие диареи, вызванной проводимым лечением. Авторы пришли к выводу о том, что данный режим терапии является неподходящим для использования в лечении больных по причине высокой токсичности [46]. По данным, опубликованным F.I. Mardjuadi и соавт., pCR не был выявлен ни у одного из 26 пациентов с МРРПК и «диким» типом гена *KRAS*, получавших 6 мг/кг панитумумаба (4 введения) в сочетании со стандартной ХЛТ [47]. В исследовании SAKK 41/07 pCR был отмечен в 10 % случаев у пациентов, получавших панитумумаб в сочетании со стандартной ХЛТ (n = 40), против 18 % у пациентов, получавших только ХЛТ [48].

Следует заключить, что попытки включения панитумумаба в практикуемый режим неоадъювантной терапии привели к однозначно неутешительным результатам в виде значительного увеличения токсичности проводимого лечения в сочетании со снижением частоты достижения pCR.

Бевацизумаб. На первый взгляд использование ангиостатических агентов в сочетании с ЛТ кажется необоснованным, так как эффект ЛТ во многом зависит от достаточного насыщения облучаемых тканей кислородом [49]. Однако в литературе описаны патофизиологические предпосылки потенциальной синергетической эффективности использования анти-VEGF препаратов в сочетании с ЛТ [50]. Так, в нескольких доклинических исследованиях был показан потенциал усиления эффекта ЛТ на фоне применения бевацизумаба за счет увеличения оксигенации опухолевых клеток [51–54]. На данный момент точный механизм этого воздействия неизвестен. Одним из предположений является то, что селективная гибель эндотелиальных клеток уменьшает количество поглощенного ими кислорода и увеличивает проницаемость сосудов, что приводит к повышенной доступности и диффузии кислорода в опухолевой ткани [55, 56]. Кроме того, существуют данные о ремоделировании дисфункциональной опухолевой сосудистой сети под воздействием анти-VEGF агентов, что обусловливает формирование более стабильных сосудов, снижение давления интерстициальной жидкости и лучшую перфузию [51, 53, 57–59]. Другим фактором возможного повышения эффективности сочетания ЛТ с ангиостатиками при лечении МРРПК является возможность стимуляции

неоангиогенеза в облучаемой опухоли при использовании низких доз фракционирования, в том числе и при применении короткого курса ЛТ (5 × 5 Гр) в лечении МРРПК [60–62].

Эффективность применения стандартной ХЛТ в сочетании с бевацизумабом была изучена в нескольких клинических исследованиях II фазы. Полученные в них данные оказались неоднозначными. По результатам исследований, проведенных C. Borg и соавт., R. Salazar и соавт., а также K. Dellas и соавт., добавление бевацизумаба в стандартную схему лечения больных с МРРПК привело к некоторому увеличению частоты достижения pCR после выполнения ТМЭ на фоне адекватного профиля токсичности терапии, однако различия не достигли статистической значимости [63–65].

В исследовании J.C. Landry и соавт. были изучены эффективность и безопасность включения в стандартную неоадъювантную ХЛТ оксалиплатина (50 мг/м^2 еженедельно) и бевацизумаба (5 мг/кг в 1, 15 и 29-й дни лечения). В адъювантном режиме пациенты получали химиотерапию (ХТ) по схеме FOLFOX в сочетании с бевацизумабом в дозе 5 мг/кг каждые 2 нед (12 циклов; введение оксалиплатина завершалось на 9-м цикле). Всего в данное исследование было включено 57 пациентов с МРРПК с резектабельными опухолями T3–T4. В итоге pCR после выполнения ТМЭ был отмечен у 17 % больных, 5-летняя ОВ составила 80 %, и только у 2 больных за период наблюдения (медиана продолжительности наблюдения – 41 мес) был выявлен рецидив заболевания (у одного – метастатическое поражение печени, у другого – локорегионарный рецидив – поражение тазовых лимфатических узлов). В то же время в исследовании было отмечено 29 НЯ III степени тяжести, 8 НЯ IV степени тяжести, а также 2 смерти пациентов, одна из которых была напрямую связана с токсичностью проводимого лечения. Только 54 % больных смогли начать адъювантное лечение. Таким образом, несмотря на хорошие показатели выживаемости, авторы данной работы отказались от проведения исследования III фазы с аналогичным дизайном ввиду высокой токсичности лечения [66]. В аналогичном по использованной схеме неоадъювантного лечения исследовании H. Kennecke и соавт., проведенном с включением 42 пациентов с МРРПК дистальных локализаций, частота достижения pCR составила 18,4 % [67]. В исследовании D.R. Spiegel и соавт. в группе пациентов с МРРПК II–III стадии, получавших бевацизумаб в сочетании со стандартной ХЛТ (n = 35), частота достижения pCR после выполнения ТМЭ составила 29 % [68]. В исследовании II фазы G. Resch и соавт. набор участников в группу лечения с включением бевацизумаба был прекращен вследствие выявления НЯ ≥III степени тяжести у 50 % пациентов [69].

Таким образом, несмотря на то, что в большинстве проведенных исследований было продемонстрировано обнадеживающее увеличение частоты достижения pCR, а также на наличие некоторых данных о значительном снижении частоты отдаленного метастазирования у пациентов, получавших бевацизумаб в сочетании со стандартной ХЛТ, возможности проведения полноценного исследования III фазы были лимитированы высокой токсичностью данной схемы лечения.

Другие исследуемые опции лекарственного лечения. Помимо многочисленных клинических исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности различных лекарственных препаратов, активно применяемых для лечения мКРР в условиях МРРПК, изучаются и другие режимы терапии.

В исследовании I фазы, проведенном B.G. Czito и соавт., использование комбинации капецитабина, ЛТ и анти-EGFR таргетного препарата гефитиниба привело к выраженному увеличению токсичности лечения на фоне отсутствия статистически достоверного увеличения частоты достижения pCR [70].

Несмотря на то, что иммунотерапия ингибиторами PD-L1 не продемонстрировала значимого эффекта в лечении мКРР при отсутствии микросателлитной нестабильности в опухолевой ткани, в настоящий момент проводится ряд клинических исследований комбинации ХТ, терапии PD-L1 ингибиторами и ЛТ в предоперационном этапе лечения МРРПК [71]. Согласно экспериментальным работам, проведение ХЛТ при МРРПК увеличивает экспрессию PD-L1 в опухолевой ткани, а также экспрессию новых антигенов, что потенциально увеличивает эффективность иммунотерапии [72].

Новые концепции неоадъювантной терапии местно-распространенного рака прямой кишки

В отсутствие однозначных и достоверных результатов об увеличении при интенсификации неоадъювантной ХЛТ как частоты достижения pCR опухолевой ткани, так и отдаленной выживаемости пациентов с МРРПК при несомненном увеличении токсичности новых режимов лечения на первый план выходит вопрос изменения последовательности и сочетания методов проводимой терапии. В данный момент активно изучаются разнообразные подходы к усовершенствованию традиционной схемы лечения больных с МРРПК «неоадъювантная ХЛТ → ТМЭ → адъювантная ХТ» с целью поиска лечебных подходов, которые бы улучшали качество жизни больных, а также попытки решения основного проблемного вопроса в лечении данной когорты пациентов – отдаленного метастазирования.

«Тотальная» неоадъювантная ХТ. Одной из активно исследуемых возможностей улучшения отдаленных результатов лечения является проведение всего объема ХТ перед (индукционная ХТ) или после (консолидирующая ХТ) проведения ХЛТ с последующим отказом от проведения послеоперационной ПХТ. Данный подход подразумевает определенные преимущества:

обусловливает первоочередное воздействие на микрометастазы опухоли и позволяет своевременно выявить пациентов, неадекватно отвечающих на ХТ. Отсутствие адъювантного лечения также позволяет облегчить восстановление пациента после хирургического вмешательства. Негативным моментом подобного подхода может являться худшая переносимость химиолучевого этапа лечения после интенсивного объема предшествующей лекарственной терапии [73].

В испанском исследовании II фазы, проведенном группой GCR-3, в которое были включены 108 больных МРРПК высокого риска, не было получено различий в частоте достижения pCR, 5-летней ВБП и ОВ между группами пациентов, получавших 4 курса ПХТ по схеме XELOX в индукционном или адъювантном режиме. В то же время у пациентов, получавших ПХТ адъювантно, значительно чаще отмечались НЯ ≥III степени тяжести (54 % против 19 %). Только 51 % участников исследования, рандомизированных в группу адъювантного лечения, смогли окончить все 4 курса запланированной ПХТ против 92 % в группе индукционной терапии [74]. В другом исследовании, проведенном на основании анализа данных лечения пациентов, получавших терапию на базе Memorial Sloan Kettering Cancer Center, среди 61 пациента с МРРПК высокого риска, получавшего ПХТ по схеме FOLFOX (в среднем 7 курсов) перед проведением ХЛТ, у всех был отмечен R0-объем резекции при выполнении ТМЭ, а частота достижения pCR составила 30 %. При этом авторы не отметили серьезных токсических эффектов терапии [75]. В исследовании II фазы CAO/ARO/AIO-12, в которое было рандомизировано 311 больных МРРПК, в группе пациентов, получавших 3 курса ХТ по схеме FOLFOX на консолидирующем этапе, были отмечены лучшие результаты по частоте достижения pCR и меньшее количество НЯ III–IV степени тяжести по сравнению с группой только индукционной ХТ. Кроме того, полный объем предоперационной терапии удалось реализовать у 93 % пациентов в группе консолидирующей ХТ против 76 % в группе индукционной ХТ [76].

Таким образом, имеющиеся в литературе данные указывают на как минимум сопоставимый результат как патоморфологического ответа опухоли, так и отдаленных результатов лечения при сравнении неоадъювантного и адъювантного режимов ПХТ у пациентов с МРРПК. В то же время при использовании индукции отмечаются лучшая переносимость терапии и меньшее количество серьезных токсических эффектов, что может послужить основой для более быстрой реабилитации пациентов после хирургического лечения, а также создавать условия для более удачной инкорпорации дополнительных химиотерапевтических агентов в стандартную схему лечения с учетом снижения ее токсичности. Увеличение временного интервала до выполнения ТМЭ потенциально может увеличивать вероятность прогрессирования заболевания при наличии остаточной опухоли после проведения химиолучевого этапа лечения. Кроме того, не до конца ясна эффективность более короткого применения режима FOLFOX в сравнении со стандартными 3–6 мес лечения [77]. Ответы на данные вопросы могут быть получены в полноценном клиническом исследовании III фазы, в котором, помимо возможности достижения pCR, будут оценены также показатели безрецидивной выживаемости (БРВ) и ОВ при проведении неоадъювантной ПХТ.

Тактика “watch-and-wait”. Еще одной не менее важной темой, набирающей особую популярность, является дискуссия об обоснованности отказа от выполнения ТМЭ в пользу тщательного динамического наблюдения в случае получения у пациентов с МРРПК полного клинического ответа (cCR) по данным эндоскопического исследования и МРТ после неоадъювантного этапа лечения (тактика “watch-and-wait”). Методика проведения органосохраняющего лечения сопряжена со значительным улучшением качества жизни пациентов и постепенно находит свое отражение в стандартах лечения онкологических заболеваний различных локализаций. К факторам, обосновывающим целесообразность попытки реализации органосохраняющего подхода к лечению МРРПК, относятся высокая токсичность стандартных подходов, включающих ХЛТ, хирургическое лечение и длительное проведение адъювантной ХТ, 1–2 % частоту послеоперационной летальности при выполнении ТМЭ, а также высокую успешность выполнения отсроченных операций у пациентов, находящихся под тщательным наблюдением, в случае возникновения местного рецидива.

Первые результаты данного подхода были опубликованы A. Habr-Gama и соавт. в 2004 г. Согласно полученным при ретроспективном анализе результатам, у 71 пациента с достигнутым cCR после проведения ХЛТ 5-летние показатели БРВ и ОВ при отказе от операции в пользу тщательного динамического наблюдения составили 92 и 100 % соответственно [78]. По данным M.H. Martens и соавт., среди 100 больных МРРПК в течение 3 лет рецидив заболевания был выявлен у 15 пациентов, оставленных под динамическое наблюдение при достижении cCR после ХЛТ. Двенадцати больным с локальным рецидивом было успешно выполнено хирургическое вмешательство. У 3 пациентов было зафиксировано появление отдаленных метастазов. Пятилетняя ОВ составила 96 % [79].

Согласно опубликованным предварительным результатам исследования OPRA, проведение консолидирующей ХТ является более эффективным вариантом лекарственного лечения в отношении достижения cCR по сравнению с индукционной ХТ при реализации тактики “watch-and-wait”. Всего в исследование было включено 324 пациента, которые были рандомизированы в группу индукции с проведением в течение 4 мес

ПХТ по схеме FOLFOX или XELOX до реализации ХЛТ или в группу консолидации с проведением аналогичного объема ХТ после проведения ХЛТ. При достижении cCR пациентам предлагалось включение в протокол “watch-and-wait”. При оценке 3-летних результатов органосохраняющее лечение было реализовано у 58 % больных в группе консолидации против 43 % в группе индукции. Показатели БРВ между группами статистически не различались: 78 и 77 % соответственно [80].

Несмотря на имеющиеся в литературе положительные результаты ряда исследований, посвященных органосохраняющему лечению МРРПК, в настоящее время именно выполнение ТМЭ остается в практических стандартах, публикуемых большинством профессиональных онкологических сообществ. Как и в случае с «тотальной» неоадъювантной ХТ, полноценному внедрению стратегии “watch-and-wait” препятствует отсутствие статистически достоверных данных об эффективности и безопасности данного подхода в полномасштабных рандомизированных клинических исследованиях III фазы. Тем не менее данная тактика, безусловно, представляет значительный интерес для клиницистов и соответствует современным тенденциям к максимально возможному улучшению качества жизни пациентов с онкологическими заболеваниями без ущерба для эффективности терапии. При достижении статистически достоверных положительных результатов в продолжающихся исследованиях по данной тематике можно спрогнозировать скорое внедрение стратегии “watch-and-wait” в рутинную онкологическую практику.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей. Под ред. В.М. Моисеенко. Российское общество клинической онкологии, 2019. Доступно по: https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2019/2019-22.pdf. [Practical guideline for pharmacotherapy of malignant tumors. Ed. by V.M. Moiseenko. Russian Society of Clinical Oncology, 2019. Available at: https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2019/2019-22.pdf. (In Russ.)].
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Rectal Cancer. Version 4.2020. National Comprehensive Cancer Network.
3. Glynne-Jones R., Wyrwicz L., Tiret E. et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol 2017;28(Suppl 4):iv22–iv40. DOI: 10.1093/annonc/mdx224. Available at: https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)42152-2/abstract.
4. Клинические рекомендации по лечению онкологических заболеваний. Под ред. А.Д. Каприна. Ассоциация онкологов России, 2020. Доступно по: https://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines-2020/rak_prjamoj_kishki.pdf. [Clinical guideline for cancer treatment. Ed. by A.D. Kaprin. Russian Association of Oncologists, 2020. Available at: https://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines-2020/rak_prjamoj_kishki.pdf. (In Russ.)].
5. MacFarlane J.K., Ryall R.D.H., Heald R.J. Mesorectal excision for rectal cancer. The Lancet 1993;341(8843):457–60. Available at: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/014067369390207W.
6. Lambregts D.M.J., Beets-Tan R.G.H. Optimal imaging staging of rectal cancer. Eur J Cancer Suppl 2013;11(2):38–44. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4041181/.
7. Sauer R., Becker H., Hohenbergeret W. et al. Preoperative *versus* postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. N Engl J Med 2004;351(17):1731–40. Available at: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa040694.
8. Roh M.S., Colangelo L., O’Connell M.J. et al. Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 2009;27(31):5124–30. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2773471/.
9. Gérard J.-P., Conroy T., Bonnetain F. et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3–4 rectal cancers: results of FFCD 9203. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 2006;24(28):4620–5. Available at: http://estro.dokeos.com/courses/ESTRORECTAL/document/recommended_articles/24-06_JCO_Gerard_FFCD.pdf.
10. Valentini V., Bonnetain F., Gambacorta M. et al. Nomograms for predicting local recurrence, distant metastases, and overall survival for patients with locally advanced rectal cancer on the basis of European randomized clinical trials. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 2011;29(23):3163–72. Available at: https://www.researchgate.net/profile/Marek_Bebenek/publication/51483716_Nomograms_for_Predicting_Local_Recurrence_Distant_Metastases_and_Overall_Survival_for_Patients_With_Locally_Advanced_Rectal_Cancer_on_the_Basis_of_European_Randomized_Clinical_Trials/links/0a85e53224d63d60e0000000/Nomograms-for-Predicting-Local-Recurrence-Distant-Metastases-and-Overall-Survival-for-Patients-With-Locally-Advanced-Rectal-Cancer-on-the-Basis-of-European-Randomized-Clinical-Trials.pdf.
11. Bujko K., Nowacki M., Nasierowska-Guttmejer A. et al. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. Br J Surg 2006;93(10):1215–23. Available at: https://www.ingentaconnect.com/content/jws/bjs/2006/00000093/00000010/art00007.
12. Latkauskas T., Pauzas H., Gineikieneet I. et al. Initial results of a randomized controlled trial comparing clinical and pathological downstaging of rectal cancer after preoperative short-course radiotherapy or long-term chemoradiotherapy, both with delayed surgery. Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G.B. Irel 2012;14(3):294–8. Available at: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1463-1318.2011.02815.x.
13. Ngan S.Y., Bryan B., Goldstein D. et al. Randomized trial of short-course radiotherapy *versus* long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 2012;30(31):3827–33. Available at: https://www.researchgate.net/profile/Stephen_Ackland/publication/231176339_Randomized_Trial_of_Short-Course_Radiotherapy_Versus_Long-Course_

Chemoradiation_Comparing_Rates_of_Local_Recurrence_in_Patients_With_T3_Rectal_Cancer_Trans-Tasman_Radiation_Oncology_Group_Trial_0104/links/57fcdef008aed4ab46fe6730/Randomized-Trial-of-Short-Course-Radiotherapy-Versus-Long-Course-Chemoradiation-Comparing-Rates-of-Local-Recurrence-in-Patients-With-T3-Rectal-Cancer-Trans-Tasman-Radiation-Oncology-Group-Trial-0104.pdf.

14. Francois Y., Nemoz C., Baullieux J. et al. Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: the Lyon R90-01 randomized trial. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 1999;17(8):2396. Available at: http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.1010.4888&rep=rep1&type=pdf.
15. Lefevre J.H., Mineur L., Kotti S. et al. Effect of interval (7 or 11 weeks) between neoadjuvant radiochemotherapy and surgery on complete pathologic response in rectal cancer: a multicenter, randomized, controlled trial (GRECCAR-6). J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 2016;34(31):3773–80. Available at: https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2016.67.6049.
16. Raymond E., Chaney S., Taamma A., Cvitkovic E. et al. Oxaliplatin: a review of preclinical and clinical studies. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol 1998;9(10):1053–71. Available at: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753419482045.
17. Grothey A., Sargent D., Goldberg R. et al. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. J Clin Oncol 2004;22(7):1209–14. Available at: https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2004.11.037.
18. Goldberg R.M., Gill S. Recent phase III trials of fluorouracil, irinotecan, and oxaliplatin as chemotherapy for metastatic colorectal cancer. Cancer Chemother Pharmacol 2004;54(Suppl 1):S57–64. Available at: https://link.springer.com/article/10.1007/s00280-004-0888-9.
19. Goldberg R.M., Sargent D., Morton R. et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2004;22(1):23–30. Available at: http://www.hayaobio.net/admin/images/file/20141110144845.pdf.
20. De Gramont A., Figer A., Seymour M. et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. J Clin Oncol 2000;18(16):2938–47. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2000.18.16.2938.
21. Zhao L., Bai C., Chao Y. et al. A phase II study of neoadjuvant chemoradiotherapy with oxaliplatin and capecitabine for rectal cancer. Cancer Lett 2011;310(2):134–9. Available at: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304383511003715.
22. Wang J.-P., Bing W.X., Deng Y.H. et al. Preoperative chemoradiotherapy with FOLFOX in low rectal cancer: a multicenter study. Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi Chin J Gastrointest Surg 2008;11(2):116–9. Available at: https://europepmc.org/article/med/18344075.
23. Aschele C., Cionini L., Lonardi S. et al. Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: pathologic results of the STAR-01 Randomized Phase III Trial. J Clin Oncol 2011;29(20):2773–80. DOI: 10.1200/JCO.2010.34.4911. Available at: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2010.34.4911.
24. Gérard J.-P., Azria D., Gourgou-Bourgade S. et al. Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-Prodige 2. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 2010;28(10):1638–44. Available at: https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2009.25.8376.
25. Gérard J.-P., Azria D., Gourgou-Bourgade S. et al. Clinical outcome of the ACCORD 12/0405 PRODIGE 2 randomized trial in rectal cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 2012;30(36):4558–65. Available at: https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2012.42.8771.
26. Allegra C.J., Yothers G., O'Connell M. et al. Neoadjuvant 5-FU or capecitabine plus radiation with or without oxaliplatin in rectal cancer patients: A Phase III Randomized Clinical Trial. J Natl Cancer Inst 2015;107(11). Available at: https://academic.oup.com/jnci/article/107/11/djv248/2457689.
27. Schmoll H.-J., Haustermans K., Price T. et al. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with capecitabine and oxaliplatin *versus* capecitabine alone in locally advanced rectal cancer: Disease-free survival results at interim analysis. J Clin Oncol 2014; 32(15 Suppl):3501. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2014.32.15_suppl.3501.
28. Roedel C., Becker H., Fietkau R. et al. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with 5-fluorouracil and oxaliplatin versus 5-fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: First results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomized phase III trial. J Clin Oncol 2011;29(18 Suppl): LBA3505. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2011.29.18_suppl.lba3505.
29. Rödel C., Graeven U., Fietkau R. et al. Oxaliplatin added to fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy of locally advanced rectal cancer (the German CAO/ARO/AIO-04 study): final results of the multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2015;16(8):979–89. Available at: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S147020451500159X.
30. Zheng J., Feng X., Huet W. et al. Systematic review and meta-analysis of preoperative chemoradiotherapy with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer. Medicine (Baltimore) 2017;96(13):e6487. DOI: 10.1097/MD.0000000000006487. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5380275/.
31. De Felice F., Benevento I., Magnante A. et al. Clinical benefit of adding oxaliplatin to standard neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer: a meta-analysis: Oxaliplatin in neoadjuvant treatment for rectal cancer. BMC Cancer 2017;17(1):325. Available at: https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-017-3323-4.
32. Tournigand C., Andre T., Achille E. et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 2004;22(2):229–37. Available at: http://mauriciolema.webhost4life.com/rolmm/files/GERCOR.pdf.
33. Klautke G., Küchenmeister U., Foitziket T. al. Concurrent chemoradiation with capecitabine and weekly irinotecan as preoperative treatment for rectal cancer: results from a phase I/II study. Br J Cancer 2006;94(7):976–81. Available at: https://www.nature.com/articles/6603053.
34. Jung M., Shin S., Koom W. et al. A randomized phase 2 study of neoadjuvant chemoradiaton therapy with 5-fluorouracil/leucovorin or irinotecan/S-1 in patients with locally advanced rectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2015;93(5):1015–22. Available at: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301615031946.
35. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology. 10th edn. Philadelphia: LWW, 2014. 2280 p.
36. Wong S.J., Winter K., Meropol N. et al. RTOG 0247: A randomized phase II study of neoadjuvant capecitabine and irinotecan or capecitabine and oxaliplatin with concurrent radiation therapy for patients with locally advanced rectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;82(4):1367–75. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2008.26.15_suppl.4021.
37. Wong S.J., Moughan J., Meropol N. et al. Efficacy endpoints of radiation therapy group protocol 0247: a randomized, phase 2 study of neoadjuvant radiation therapy

plus concurrent capecitabine and irinotecan or capecitabine and oxaliplatin for patients with locally advanced rectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2015;91(1):116–23. Available at: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301614041807.
38. Zhu J., Sun X., Liu A. et al. A randomized phase III trial of capecitabine with or without irinotecan driven by UGT1A1 in neoadjuvant chemoradiation of locally advanced rectal cancer (CinClare). J Clin Oncol Am Soc Clin Oncol 2017;35(15 Suppl):TPS3632. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.3510.
39. Horisberger K., Treschl A., Mai S. et al. Cetuximab in combination with capecitabine, irinotecan, and radiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer: results of a Phase II MARGIT trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;74(5):1487–93. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.10.014. Available at: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301608035906.
40. Eisterer W., de Vries A., Ofner D. et al. Preoperative treatment with capecitabine, cetuximab and radiotherapy for primary locally advanced rectal cancer – a phase II clinical trial. Anticancer Res 2014;34(11):6767–73. Available at: http://ar.iiarjournals.org/content/34/11/6767.short.
41. Rödel C., Arnold D., Hippet M. al. Phase I–II trial of cetuximab, capecitabine, oxaliplatin, and radiotherapy as preoperative treatment in rectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;70(4):1081–6. Available at: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301607037790.
42. De Felice F., Izzo L., Musio D. et al. Clinical predictive factors of pathologic complete response in locally advanced rectal cancer. Oncotarget 2016;7(22):33374–80. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5078102/.
43. Kripp M., Horisberger K., Mai S. et al. Does the addition of cetuximab to radiochemotherapy improve outcome of patients with locally advanced rectal cancer? Long-term results from phase II trials. Gastroenterol Res Pract 2015;2015:273489. DOI: 10.1155/2015/273489. Available at: https://www.hindawi.com/journals/grp/2015/273489/.
44. Benevento I., De Felice F., Musio D., Tombolini V. The addition of target therapy to neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer: a review. Chemotherapy 2017;62(5):314–22. Available at: https://www.karger.com/Article/Abstract/476056.
45. Cabebe E.C., Kuo T., Koong A., et al. Phase I trial of preoperative cetuximab in combination with oxaliplatin, capecitabine, and radiation therapy for locally advanced rectal cancer. J Clin Oncol 2008;26(15 Suppl):15019. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2008.26.15_suppl.15019.
46. Pinto C., Fabio F., Maiello E. et al. Phase II study of panitumumab, oxaliplatin, 5-fluorouracil, and concurrent radiotherapy as preoperative treatment in high-risk locally advanced rectal cancer patients (StarPan/STAR-02 Study). Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol 2011;22(11):2424–30. Available at: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753419377117.
47. Mardjuadi F.I., Carrasco J., Coche J. et al. Panitumumab as a radiosensitizing agent in *KRAS* wild-type locally advanced rectal cancer. Target Oncol 2015;10(3):375–83. Available at: https://link.springer.com/article/10.1007/s11523-014-0342-9.
48. Helbling D., Bodoky G., Gautschi O. et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy with or without panitumumab in patients with wild-type *KRAS*, locally advanced rectal cancer (LARC): a randomized, multicenter, phase II trial SAKK 41/07. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol 2013;24(3):718–25. Available at: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753419371455.
49. Overgaard J., Horsman M. Modification of hypoxia-induced radioresistance in tumors by the use of oxygen and sensitizers. Semin Radiat Oncol 1996;6(1):10–21. Available at: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053429696800324.
50. Hamming L.C., Slotman B., Verheyul H. et al. The clinical application of angiostatic therapy in combination with radiotherapy: past, present, future. Angiogenesis 2017;20(2):217–32. Available at: https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s10456-017-9546-9.pdf.
51. Dings R.P.M., Loren M., Heun H. et al. Scheduling of radiation with angiogenesis inhibitors anginex and avastin improves therapeutic outcome via vessel normalization. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res 2007;13(11):3395–402. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2441. Available at: https://clincancerres.aacrjournals.org/content/13/11/3395.short.
52. Lee C.G., Heijn M., di Tomaso E. et al. Anti-vascular endothelial growth factor treatment augments tumor radiation response under normoxic or hypoxic conditions. Cancer Res 2000;60(19):5565–70. Available at: https://cancerres.aacrjournals.org/content/60/19/5565.short.
53. Willett C.G., Boucher E., di Tomaso E. et al. Direct evidence that the VEGF-specific antibody bevacizumab has antivascular effects in human rectal cancer. Nat Med 2004;10(2):145–7. Available at: https://www.nature.com/articles/nm988.
54. Kleibeuker E.A., Fokas E., Allen P. et al. Low dose angiostatic treatment counteracts radiotherapy-induced tumor perfusion and enhances the anti-tumor effect. Oncotarget 2016;7(47):76613–27. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5363534/.
55. Teicher B.A., Dupuis N., Kusomoto T. et al. Antiangiogenic agents can increase tumor oxygenation and response to radiation therapy. Radiat Oncol Investig 1994;2(6):269–76. Available at: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/roi.2970020604.
56. Teicher B.A., Holdenn S., Ara G. et al. Influence of an anti-angiogenic treatment on 9L gliosarcoma: Oxygenation and response to cytotoxic therapy. Int J Cancer 1995;61(5):732–7. Available at: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ijc.2910610523.
57. Winkler F., Kozin S., Tong R. et al. Kinetics of vascular normalization by VEGFR2 blockade governs brain tumor response to radiation: role of oxygenation, angiopoietin-1, and matrix metalloproteinases. Cancer Cell 2004;6(6):553–63. Available at: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1535610804003058.
58. Jain R.K. Molecular regulation of vessel maturation. Nat Med 2003;9(6):685–93. Available at: https://www.nature.com/articles/nm0603-685.
59. Jain R.K. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy. Science 2005;307(5706):58–62. Available at: https://science.sciencemag.org/content/307/5706/58.abstract.
60. Mayr N.A., Yuh W., Magnotta V. et al. Tumor perfusion studies using fast magnetic resonance imaging technique in advanced cervical cancer: a new noninvasive predictive assay. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996;36(3):623–33. Available at: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301697850900.
61. Shibuya K., Tsushima Y., Horisoko E. et al. Blood flow change quantification in cervical cancer before and during radiation therapy using perfusion CT. J Radiat Res (Tokyo) 2011;52(6):804–11. Available at: https://www.jstage.jst.go.jp/article/jrr/52/6/52_11079/article/-char/ja/.
62. Janssen M.H.M., Aerts H., Kerkelset R. et al. Tumor perfusion increases during hypofractionated short-course radiotherapy in rectal cancer: sequential perfusion-CT findings. Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol 2010;94(2):156–60. Available at: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167814009006719.
63. Borg C., Andre T., Mantion G. et al. Pathological response and safety of two neoadjuvant strategies with bevacizumab in MRI-defined locally advanced T3 resectable rectal cancer: a randomized, noncomparative phase II study. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol 2014;25(11):2205–10. Available at:

https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753419367717.
64. Salazar R., Capdevila J., Laquente B. et al. A randomized phase II study of capecitabine-based chemoradiation with or without bevacizumab in resectable locally advanced rectal cancer: clinical and biological features. BMC Cancer 2015;(15):60. Available at: https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-015-1053-z.
65. Dellas K., Höhler T., Reese T. et al. Phase II trial of preoperative radiochemotherapy with concurrent bevacizumab, capecitabine and oxaliplatin in patients with locally advanced rectal cancer. Radiat Oncol Lond Engl 2013;(8):90. Available at: https://link.springer.com/article/10.1186/1748-717X-8-90.
66. Landry J.C., Feng Y., Prabhu R. et al. Phase II trial of preoperative radiation with concurrent capecitabine, oxaliplatin, and bevacizumab followed by surgery and postoperative 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin (FOLFOX), and bevacizumab in patients with locally advanced rectal cancer: 5-year clinical outcomes ECOG-ACRIN Cancer Research Group E3204. The Oncologist 2015;20(6):615–6. DOI: 10.1634/theoncologist.2015-0106. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4571787/.
67. Kennecke H., Berry S., Wong R. et al. Pre-operative bevacizumab, capecitabine, oxaliplatin and radiation among patients with locally advanced or low rectal cancer: a phase II trial. Eur J Cancer Oxf Engl 2012;48(1):37–45. Available at: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959804911003492.
68. Spigel D.R., Bendell J., McCleod M. et al. Phase II study of bevacizumab and chemoradiation in the preoperative or adjuvant treatment of patients with stage II/III rectal cancer. Clin Colorectal Cancer 2012;11(1):45–52. Available at: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1533002811000338.
69. Resch G., de Vries A., Ofner D. et al. Preoperative treatment with capecitabine, bevacizumab and radiotherapy for primary locally advanced rectal cancer – a two stage phase II clinical trial. Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol 2012;102(1):10–3. Available at: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167814011003197.
70. Czito B.G., Yu D., Mantyh Ch. et al. Increased toxicity with gefitinib, capecitabine, and radiation therapy in pancreatic and rectal cancer: phase I trial results. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 2006;24(4):656–62. Available at: https://www.researchgate.net/profile/Christopher_Mantyh/publication/7328246_Increased_Toxicity_With_Gefitinib_Capecitabine_and_Radiation_Therapy_in_Pancreatic_and_Rectal_Cancer_Phase_I_Trial_Results/links/00463533d73eed512c000000/Increased-Toxicity-With-Gefitinib-Capecitabine-and-Radiation-Therapy-in-Pancreatic-and-Rectal-Cancer-Phase-I-Trial-Results.pdf.
71. Michael M., Wong R., Singh Gill S. et al. Phase II trial PD-L1/PD-1 blockade avelumab with chemoradiotherapy for locally advanced resectable T3B-4/N1-2 rectal cancer: The Ave-Rec trial. J Clin Oncol Am Soc Clin Oncol 2019;37(15 Suppl):TPS3622. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.TPS3622. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.TPS3622.
72. Chiang S.-F., Chuang C., Ke T.-W. et al. Upregulation of tumor PD-L1 by neo-adjuvant chemoradiotherapy (neoCRT) confers improved survival in patients with lymph node metastasis of locally advanced rectal cancers. Cancer Immunol Immunother 2019;68(2):283–96. Available at: https://link.springer.com/article/10.1007/s00262-018-2275-0.
73. Rödel C., Hofheinz R., Fokas E. Rectal cancer: Neoadjuvant chemoradiotherapy. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2016;30(4):629–39. Available at: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521691816300440.
74. Fernandez-Martos C. Chemoradiation, surgery and adjuvant chemotherapy versus induction chemotherapy followed by chemoradiation and surgery: long-term results of the Spanish GCR-3 phase II randomized trial. Ann Oncol 2015;26(8):1722–8. Available at: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753419318514.
75. Cercek A., Goodman K. Neoadjuvant chemotherapy first, followed by chemo-radiation and then surgery, in the management of locally advanced rectal cancer. J Natl Compr Cancer Netw JNCCN 2014;12(4):513–9. Available at: https://jnccn.org/view/journals/jnccn/12/4/article-p513.xml.
76. Fokas E., Allgäuer M., Polat B. et al. Randomized phase II trial of chemoradiotherapy plus induction or consolidation chemotherapy as total neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer: CAO/ARO/AIO-12. J Clin Oncol Am Soc Clin Oncol 2019;37(34):3212–22. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.19.00308.
77. Glynne-Jones R., Chau I. Neoadjuvant therapy before surgical treatment. EJC Suppl 2013;11(2):45–59. Available at: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1359634913000335.
78. Habr-Gama A., Perez R.O., Nadalin V. et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. Ann Surg 2004;240(4):711–7; discussion 717–8. DOI: 10.1097/01.sla.0000141194.27992.32. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1356472/.
79. Martens M.H., Maas M., Heijnen L.A. et al. Long-term outcome of an organ preservation program after neoadjuvant treatment for rectal cancer. JNCI J Natl Cancer Inst Oxford Academic 2016;108(12):171. DOI: 10.1093/jnci/djw171. Available at: https://academic.oup.com/jnci/article/108/12/djw171/2706932.
80. Garcia-Aguilar J., Patil S., Kim J.K. et al. Preliminary results of the organ preservation of rectal adenocarcinoma (OPRA) trial. J Clin Oncol Am Soc Clin Oncol 2020;38(15 Suppl):4008. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4008. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4008.

ORCID авторов / ORCID of authors
А.А. Качмазов / A.A. Kachmazov: https://orcid.org/0000-0001-5530-3234
Л.В. Болотина / L.V. Bolotina: https://orcid.org/0000-0003-4879-2687
А.Л. Корниецкая / A.L Kornietskaya: https://orcid.org/0000-0003-0092-0459
Ю.Б. Карагодина / Yu.B. Karagodina: https://orcid.org/0000-0003-3196-1368
А.А. Феденко / A.A. Fedenko: https://orcid.org/0000-0353-4472-5600

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

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

Статья поступила: 08.09.2020. **Принята к публикации:** 09.10.2020.
Article submitted: 08.09.2020. **Accepted for publication:** 09.10.2020.

Семиотика и роль трансректального ультразвукового исследования в стадировании рака прямой кишки

А.А. Демидова, З.М. Абдулатипова, А.Б. Байчоров, А.В. Леонтьев, Г.Г. Саакян, М.А. Данилов

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

***Контакты:** Анастасия Александровна Демидова anastasia.demidova0808@gmail.com*

Трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) является недорогим и простым методом исследования прямой кишки и окружающих тканей, в частности, для предоперационной оценки стадии у больных раком прямой кишки. С помощью ТРУЗИ можно проанализировать протяженность новообразования, глубину инвазии опухоли в слои стенки толстой кишки, оценить поражение мезоректальных лимфатических узлов и вовлечение циркулярного края резекции. Верная постановка диагноза, особенно на ранних стадиях заболевания, играет важную роль в дальнейшем выборе хирургического лечения. Однако для интерпретации результатов необходимо быть хорошо знакомым с анатомией прямой кишки и анального канала, а также соблюдать простые правила подготовки и выполнения ТРУЗИ. При следовании всем правилам можно ответить на вопрос о возможности выполнения органосохраняющей операции и соблюдения при этом онкологического радикализма.

***Ключевые слова:** рак прямой кишки, трансректальное ультразвуковое исследование, стадирование, органосохраняющее лечение*

***Для цитирования:** Демидова А.А., Абдулатипова З.М., Байчоров А.Б. и др. Семиотика и роль трансректального ультразвукового исследования в стадировании рака прямой кишки. Тазовая хирургия и онкология 2020;10(3–4):84–91.*

DOI: 10.17650/2686-9594-2020-10-3-4-84-91

CC BY

Semiotics and the role of transrectal ultrasound in rectal cancer staging

A.A. Demidova, Z.M. Abdulatipova, A.B. Baychorov, A.V. Leontyev, G.G. Saakyan, M.A. Danilov

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

Transrectal ultrasound (TRUS) is inexpensive and simple method for examining the rectum and surrounding tissues. In particular it is used to preoperatively assess stage, in patients with rectal cancer. By using TRUS is possible to analyze the neoplasm extent, depth of tumor invasion into the layers of the colon wall, the mesorectal lymph node involvement and the circumferential resection margin. This method is comparable to an expensive magnetic resonance imaging scan, and if done correctly could even exceed it. The correct diagnosis, especially in the early stages of the disease, plays an important role in choosing surgical treatment in future. However, to interpret the results, you must be familiar with the anatomy of the rectum and anal canal, as well as follow the simple rules for the preparation and implementation of TRUS. If you follow all the rules, you can answer the question about the possibility of performing organ-preserving surgery and compliance with cancer radicalism.

***Key words:** rectal cancer, endorectal ultrasound, staging, organ-preserving treatment*

***For citation:** Demidova A.A., Abdulatipova Z.M., Baychorov A.B. et al. Semiotics and the role of transrectal ultrasound in rectal cancer staging. Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology 2020;10(3–4):84–91. (In Russ.).*

Введение

Рак прямой кишки (РПК) является одной из актуальных проблем современной онкологии, при этом отмечается ежегодный прирост заболеваемости. Несмотря на увеличение показателей онкологической заболеваемости, также имеются тенденции к снижению смертности в развитых странах, что в первую очередь связано с реализацией скрининговых программ [1].

Методы инструментального стадирования рака прямой кишки

Наиболее информативными методами стадирования РПК по критериям T и N (классификация TNM) являются магнитно-резонансная томография (МРТ) органов малого таза и трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ).

Согласно международным клиническим рекомендациям МРТ органов малого таза – обязательное исследование при РПК [1]. Как известно, данный визуализационный метод диагностики позволяет определить глубину инвазии первичной опухоли (статус T), количество и размеры лимфатических узлов мезоректальной клетчатки и признаки их метастатического поражения ($N^{+/-}$), вовлечение мезоректальной фасции или потенциального циркулярного/латерального края резекции ($CRM/MRF^{+/-}$), наличие лимфоваскулярной

инвазии (EMVI и IMVI$^{+/-}$), а также позволяет оценивать эффективность химиолучевой терапии – mrTRG (tumor regression grade) [2]. Однако МРТ имеет ряд ограничений при оценке глубины инвазии при ранних опухолях с вовлечением только слизистого и подслизистого слоев ввиду крайней сложности определения степени распространения опухоли в подслизистом слое. Метод ТРУЗИ более информативен для выявления и дифференциации ранних форм РПК Tis–T1sm1–3, что находит подтверждение в ряде исследований [3, 4].

Как известно, при инвазивных формах РПК, когда имеется распространение опухоли за пределы подслизистого слоя и вовлечение мышечного слоя стенки кишки, необходимо выполнение радикального хирургического вмешательства, которое в большинстве случаев заканчивается выведением превентивной или постоянной колостомы, что приводит к снижению качества жизни больных. Однако при выявлении рака *in situ* допустимо оперативное лечение в объеме эндоскопической подслизистой диссекции или трансанального эндоскопического удаления опухоли. Следовательно, для выбора объема хирургического вмешательства крайне важно достоверно оценивать глубину инвазии опухоли в подслизистый слой для определения стадии заболевания.

С целью систематизации глубины распространения инвазивного рака в слизистом и подслизистом слоях была предложена классификация по R.C. Haggitt (1985) [5] для малигнизированных полипов на ножке, а для новообразований на широком основании предложена крайне востребованная классификация по R. Kikuchi (1995) [6]. Наличие данных классификаций позволяет иметь ясное понимание и градацию ранних форм рака и, следовательно, без ущерба онкологическому радикализму применять органосохраняющие методы внутрипросветной хирургии – полнослойное эндоскопическое иссечение стенки кишки с опухолью – ТЕО/TEM/TAMIS (которые могут как нести лечебную цель, так и являться лечебно-диагностическими вмешательствами) [7–9].

По классификации R.C. Haggitt оценивается степень инвазии рака в неоплазиях на ножке, которая делится на 5 уровней:

- уровень 0 – отсутствие инвазивной карциномы;
- уровень 1 – инвазия подслизистого слоя в пределах головки полипа;
- уровень 2 – инвазия шейки полипа – места перехода к ножке;
- уровень 3 – инвазия ножки (любой протяженности);
- уровень 4 – инвазия подслизистого слоя в месте прикрепления ножки, но без поражения *muscularis propria* [9].

Согласно распределению типов ранних форм колоректального рака по классификации R. Kikuchi (1995) выделяют 3 уровня глубины инвазии в подслизистый слой стенки кишки (submucosa – sm1, sm2, sm3):

- T1sm1 – глубина инвазии подслизистого слоя до 1/3;
- T1sm2 – умеренная глубина инвазии подслизистого слоя до 2/3;
- T1sm3 – полная инвазия всего подслизистого слоя опухолью.

Частота регионарного метастазирования в лимфатические узлы мезоректальной клетчатки составляет при T1sm1 – 2 %, при T1sm2 – 8 %, при T1sm3 – 20–27 % [10]. Следовательно, при опухолях T1sm3 пациентам предлагается операция в объеме частичной или тотальной мезоректумэктомии в зависимости от локализации первичной опухоли ввиду высокой вероятности локального рецидива болезни [9].

При T1sm1 и T1sm2 возможно местное иссечение опухоли эндоскопическим путем или ТЕО. Исследование, проведенное в Японии в 2000 г., включавшее наблюдение за 80 пациентами с ранними стадиями РПК, установленными при помощи ТРУЗИ, показало, что 5-летняя выживаемость при T1sm1, подтвержденном гистологическим исследованием операционного материала, и только оперативном лечении в объеме эндоскопической полипэктомии приближается к 100 %. Этот показатель говорит о том, что метод ТРУЗИ целесообразно использовать для оценки раннего РПК. И общая 5-летняя выживаемость для опухолей pTis и pT1 после локального иссечения или полипэктомии составляет 100 и 98 %, а при опухолях pT2 достигает 97 % после радикальной операции [11].

Современные методы МРТ и ультразвуковой визуализации должны позволять с высокой точностью определить глубину инвазии подслизистого слоя, чтобы, с одной стороны, не допустить рецидива заболевания, а с другой – не подвергать пациентов большим операциям и связанным с ними рискам [12].

Анатомия аноректальной зоны и семиотика трансректального ультразвукового исследования

Методика ТРУЗИ основана на детальном знании хирургической анатомии аноректальной зоны, понимании фасциально-футлярного строения и расположения органов малого таза.

Прямая кишка представляет собой подобие резервуара и анатомически разделена на анальное кольцо, анальный канал и ампулу. В свою очередь ампула прямой кишки условно подразделяется на отделы: верхне-, средне- и нижнеампулярный [13]. Как известно, нижнеампулярный отдел окружен так называемым анальным сфинктерным комплексом, образованным гладкой мускулатурой внутреннего анального сфинктера, являющейся продолжением кругового слоя мышечной оболочки прямой кишки, а также более поверхностно расположенной поперечно-полосатой мускулатурой наружного анального сфинктера и лобково-прямокишечной мышцы, которые также относятся к мышцам тазового дна. Анальный канал разделяется на анатомический и хирургический, которые имеют

практическое значение и разграничиваются зубчатой линией, которая расположена на 1,5–2,0 см вверх от анального края, или линии Хилтона. Хирургический канал (3–4 см, у женщин он короче) простирается до аноректального кольца или соединения, видимого на уровне лобково-прямокишечной мышцы, что соответствует дистальному краю нижнеампулярного отдела прямой кишки.

Вне прямой кишки расположена мезоректальная клетчатка с регионарной группой лимфатических узлов, которая покрыта фасциальной пластинкой – мезоректальной фасцией. Мезоректум ограничен заднелатерально висцеральной фасцией таза, а вентрально – верхним продолжением ректогенитальной мембраны (фасция Denonvilliers), которая простирается от дорсальной поверхности предстательной железы и семенного пузырька или свода влагалища. У женщин эта плотная полоса образует ректовагинальную перегородку, а у мужчин – ректопростатическую фасцию. Дорзально от мезоректума располагается пресакральная фасция (фасция Waldeyer), которая по задней поверхности мезоректума непосредственно контактирует с мезоректальной фасцией и образует эмбриологический межфасциальный слой [14]. Прямая кишка имеет многослойную стенку, которая идентифицируется с помощью ТРУЗИ.

Анальный канал в процессе осмотра эндоскопическим ультразвуковым датчиком делится на 3 уровня. На верхнем визуализируется мышца, поднимающая задний проход, выглядящая как гиперэхогенная U-образная полоса. При выведении датчика из анального канала эта полоса смыкается спереди и переходит в наружный анальный сфинктер. Внутренний анальный сфинктер также появляется спереди в середине анального канала. Наружный сфинктер обычно широкий, гиперэхогенный и находится за пределами внутреннего сфинктера. В нижнем отделе анального канала заканчивается внутренний и визуализируется только подкожная порция наружного сфинктера. Для правильной оценки опухолевого процесса датчик должен быть проведен выше опухоли, определены все критические точки новообразования и тщательно изучены стенки на всем протяжении прямой кишки, так как нужно помнить, что глубина инвазии вдоль опухоли может быть различной.

Перед введением ультразвукового датчика необходимо провести пальцевое ректальное исследование для понимания локализации, размеров и подвижности новообразования. Во время исследования пациент находится в положении лежа на левом боку с коленями у груди, в литотомическом или коленно-локтевом положении.

Датчик вводится в прямую кишку насколько это возможно, обычно на 10–15 см (до ректосигмоидного отдела толстой кишки), и в процессе исследования медленно отводится назад. Манипуляции с датчиком не должны вызывать у пациента болезненных ощущений. Ультразвуковой датчик всегда должен находится в центре просвета прямой кишки и располагаться перпендикулярно ее стенке.

Частота ультразвука при исследовании может варьировать от 5 до 16 МГц в зависимости от того, какие структуры нужно увидеть. Более высокие частоты используются для визуализации стенок кишки, так как имеют более высокую разрешающую способность, а низкие – для оценки лимфатических узлов и состояния параректальной клетчатки. Возможно также получение 3D-изображения.

Во время проведения исследования нужно оценить толщину и непрерывность стенок толстой кишки, размеры образования, глубину инвазии, а также состояние окружающей клетчатки и регионарных лимфатических узлов. Для местно-распространенного РПК важно также оценить инвазию в соседние органы.

Таким образом, для определения глубины инвазии опухоли с помощью методики ТРУЗИ важна четкая дифференциация всех слоев кишечной стенки, которых пять: гиперэхогенный – слой, являющийся границей ультразвукового датчика и слизистого слоя прямой кишки; гипоэхогенный – это часть слизистого слоя; далее идет гиперэхогенный слой – это подслизистый слой стенки прямой кишки; за ним следует гипоэхогенный – мышечный слой стенки кишки; и последний гиперэхогенный слой – это параректальная жировая клетчатка.

Но даже несмотря на хорошую подготовку и опытность специалиста, проводящего манипуляцию, существует множество причин, по которым исследование может не быть полноценным:

- стеноз анального канала;
- пузырьки воздуха в геле для ТРУЗИ;
- предыдущие оперативные вмешательства (полипэктомия или резекция подслизистого слоя) или биопсии могут привести к воспалительному процессу, при котором оценка стенок кишки будет затруднена;
- оценка степени инвазии массивной протяженной опухоли может быть затруднена ввиду затухания ультразвуковых волн (недостаточности широты охвата ультразвуковыми волнами);
- трудности может вызвать опухоль, располагающаяся в ректосигмоидном отделе, из-за дальности расположения;
- воспаление стенок толстой кишки и анального канала также может негативно сказаться на качестве результатов исследования.

Для преодоления этих факторов существуют различные методы: при стенозирующих опухолях у пациентов женского пола как дополнительный способ можно использовать трансвагинальную сонографию, с помощью 3D-ТРУЗИ достовернее оценивают мезоректальные лимфатические узлы и степень вовлечения мезоректальной фасции, а для оценки перианальных

поражений на датчик надевают твердый пластиковый колпачок, заполненный жидкостью.

Рак прямой кишки при ТРУЗИ выявляется как гипоэхогенное образование, нарушающее нормальное строение стенок прямой кишки. Часто сложно отличить Т2- от Т3-стадии, оценить, растянута ли мышечная оболочка кишки или вовлечена мезоректальная клетчатка, являются ли структуры, визуализирующиеся при ТРУЗИ, новообразованием или же это воспаленные ткани вокруг него.

Критериями поражения лимфатических узлов можно считать их размер более 5 мм и отсутствие эхогенного центра. Здоровые лимфатические узлы имеют размеры до 3 мм и равномерно гипоэхогенны. Однако размер лимфатического узла не является достоверным критерием метастатического поражения, так как неувеличенные лимфатические узлы могут содержать метастазы, а большие, наоборот, могут быть таковыми вследствие реактивного воспаления. Под контролем ТРУЗИ при необходимости можно выполнить и пункционную биопсию лимфатических узлов, также в режиме реального времени оценивать кровоток как в первичной опухоли, так и в регионарных лимфатических узлах. При описании проводимого исследования стоит указать расположение опухоли (верхняя, нижняя, правая или левая боковая стенка); расстояние от ануса и зубчатой линии, на котором находится новообразование; размеры новообразования; слой, в котором происходит инвазия опухоли, и глубину инвазии; размеры и количество мезоректальных лимфатических узлов [15, 16].

Следовательно, ультразвуковая идентификация всех слоев кишечной стенки, глубины распространения опухоли и оценка статуса регионарных лимфатических узлов мезоректальной клетчатки позволяет нам адекватно планировать объем предстоящего лечения.

Ценность трансректального ультразвукового исследования в стадировании рака прямой кишки

Данные о чувствительности, специфичности и прогностической ценности метода ТРУЗИ при стадировании РПК разноречивы, и при обзоре мировой литературы имеются разночтения, требующие более детального анализа, непосредственной оценки профессиональной подготовки специалистов, которая влияет на частоту правильного стадирования и дальнейшего взвешенного исследования.

Ниже представлены результаты, полученные в ходе различных исследований, посвященных определению точности метода ТРУЗИ и других методов в оценке стадии РПК.

В метаанализ, проведенный в Колумбийском университете, были включены результаты 42 исследований (общее число пациентов – 5039), где при стадировании РПК с использованием ТРУЗИ чувствительность и специфичность метода для опухолей Т1 составили 87,8 и 98,3 %, для опухолей Т2 – 80,5 и 95,6 % соответственно. При опухолях Т3 чувствительность и специфичность метода ТРУЗИ составили 96,4 и 90,6 % против 95,4 и 98,3 % при опухолях Т4. Исследователи пришли к выводу о том, что в соответствии с продемонстрированной чувствительностью и специфичностью ТРУЗИ должно стать методом выбора для стадирования РПК по критерию Т. Авторы пришли к интересному заключению о том, что чувствительность ТРУЗИ выше для местно-распространенных опухолей, чем для ранних форм РПК [17]. Однако, несмотря на все свои достоинства и возможности, ТРУЗИ в настоящий момент является лишь методом дополнительного выбора при диагностике РПК, в связи с чем требуется дальнейшее внедрение ТРУЗИ в рутинную практику с изучением преимуществ и возможных точек приложения в диагностике локализованных и местно-распространенных форм РПК.

В другой работе, где был проведен анализ данных 494 пациентов, продемонстрировано, что частота применения метода ТРУЗИ у пациентов, которым выполнялись операции в объеме трансанального эндоскопического удаления опухоли, была незначительной: только 165 пациентам перед оперативным вмешательством проводилось ТРУЗИ для оценки глубины инвазии опухоли в подслизистый слой. В группе пациентов, в которой не выполнялось ТРУЗИ и предполагалось наличие доброкачественного новообразования, в 53 % случаев после гистологического исследования макропрепарата были верифицированы злокачественные опухоли. Однако в данном исследовании разница между результатами трансанального эндоскопического удаления опухоли в группе, где проводилось ТРУЗИ, и в группе, где от него отказались, незначительна. Согласно данным гистологического исследования операционного материала, чувствительность метода ТРУЗИ в данном исследовании составила 57,1 % для pT1, специфичность – 73,0 %, прогностическая ценность положительного и отрицательного ответа – 72,2 и 58,1 % соответственно. Стадия cT1 была неверно оценена в 42,9 % случаев: недооценена в 24,2 % случаев, переоценена в 18,7 % случаев. Для pT2-стадии чувствительность ТРУЗИ составила 50 %; неверно эта стадия была оценена в 44 % случаев, из которых недооценена у 15 % пациентов. Чувствительность для pT3 составила 58 %, а неверно оценена эта стадия была в 44,8 % случаев [18]. Авторы связывают неудовлетворительные результаты ТРУЗИ и отсутствие значительных различий в группах с, вероятно, малым опытом применения ТРУЗИ, а также с выполнением биопсии перед ТРУЗИ, что тоже снижает вероятность получения достоверного результата ввиду перитуморальноой воспалительной реакции.

Негативное влияние выполнения биопсии опухоли до проведения ТРУЗИ было показано в другом исследовании, где были проанализированы данные 333 больных РПК, которым выполнялись ТРУЗИ

и биопсия новообразования до хирургического лечения. В тех случаях, когда биопсия выполнялась после ТРУЗИ, точность метода составила 85 % против 71 % в группе, где ТРУЗИ выполнялось после взятия биопсии из новообразования [19].

В недавнем исследовании, проведенном X. Serra-Aracil и соавт., были показаны результаты дооперационного стадирования при помощи ТРУЗИ и органосохраняющего хирургического лечения 495 пациентов, где точность ТРУЗИ составила 78 %, чувствительность – 83 % и специфичность – 20 %, а прогностическая ценность положительного и отрицательного ответов – 91,3 и 11 % соответственно. У 8,08 % пациентов по результатам послеоперационного стадирования выявлено занижение стадии, а у 10,9 % наблюдалось завышение стадии РПК [20]. Исследователи пришли к выводу о том, что точность метода ТРУЗИ достоверно ниже при локализованных и местно-распространенных формах РПК ($p = 0,004$), и достоверность установления глубины инвазии РПК, завышение и занижение стадии прямо пропорциональны опыту диагноста и характеру распространения опухоли.

В работе S. Mackay и соавт., где были представлены результаты эндосонографического и патоморфологического исследований на примере большого клинического материала ($n = 356$), чувствительность ТРУЗИ при постановке стадий T1/T2/T3/T4 составила 85,7; 65,6; 77,0; 89,2 % соответственно, специфичность – 94,5; 86,2; 87,6; 99,1 %, прогностическая ценность положительного ответа – 82,8; 63,6; 79,9; 91,7 %, прогностическая ценность отрицательного ответа – 95,5; 87,2; 85,6; 98,8 % [21].

В работе M.J. Kim и соавт. также продемонстрирована чувствительность метода ТРУЗИ с 3D-разрешением при определении глубины инвазии опухоли, составившая 78 %. Точность установки стадии по критерию T составила 78 % для 3D-ТРУЗИ, 69 % для 2D-ТРУЗИ и 57 % для компьютерной томографии (p <0,001–0,002), тогда как точность оценки метастазов в лимфатических узлах – 65; 56 и 53 % соответственно (p <0,001–0,006) [15], что свидетельствует в пользу обязательности оснащения клиник современным диагностическим оборудованием с высоким визуализационным разрешением, позволяющим рассчитывать на большую частоту правильных ответов.

Опыт, представленный в работе восточных исследователей из Национального центра по изучению рака (Токио, Япония) на примере 309 пациентов, показал высокую прогностическую ценность и чувствительность метода ТРУЗИ. Чувствительность, специфичность и прогностическая ценность положительного и отрицательного ответов для стадирования новообразования по критерию T в исследовании составили 99; 74; 97 и 87 % соответственно. Чувствительность, специфичность и прогностическая ценность положительного ответа для обнаружения лимфатических узлов, пораженных метастазами, в данном исследовании составили 53; 77 и 72 % соответственно [12]. Пациентам выполнялись эндоскопические или открытые хирургические вмешательства, выбор зависел от полученной стадии при ТРУЗИ, а окончательный диагноз определялся по результатам патоморфологического исследования. Частота клинического и патоморфологического соответствия была наиболее высокой при ранних формах РПК.

В Италии было проведено исследование, задачей которого было оценить способность с помощью ТРУЗИ разделять легкую и глубокую инвазию на ранних стадиях опухоли прямой кишки для дальнейшего выбора хирургического лечения между эндоскопической полипэктомией и большим оперативным вмешательством. Было исследовано 126 пациентов с новообразованиями в прямой кишке. На основе результатов ТРУЗИ пациентов разделили на 2 группы: “uT1-slight”, которым после была проведена либо эндоскопическая полипэктомия, либо эндоскопическая резекция подслизистого слоя, и “uT1-massive”, которым выполнено хирургическое лечение в объеме низкой передней резекции прямой кишки. Далее стадии, установленные до выполнения операции, сравнили с результатами гистологического исследования операционного материала. По результатам этого исследования глубина инвазии опухоли была верно оценена в 87,2 % случаев. Статус лимфатических узлов был сравнен с данными гистологического исследования только у тех пациентов, которым выполнялась резекция прямой кишки с лимфодиссекцией (24 из 126 пациентов), и был правильно оценен во всех случаях. В 87,5 % случаев пациентам была верно диагностирована стадия заболевания, 10 % были подвергнуты чрезмерному лечению с диагностированной uT1-massive-стадией при ТРУЗИ, на самом деле являющейся uT1-slight-стадией, а у 2,5 %, наоборот, не было выполнено достаточного радикального лечения, так как произошла гиподиагностика uT1-massive-стадии. В данной работе чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов разделения на uT1-slight- и uT1-massive-стадии с помощью ТРУЗИ составила 87,2 и 87,2 %, 83,3 и 93,3 %, 93,3 и 83,3 %, 95,2 и 77,8 %, 77,8 и 95,2 % соответственно [22].

В другом исследовании R. Yufeng и соавт. проанализировали данные 219 пациентов, страдающих РПК. Они разделили их на 5 групп, каждой из которых соответствовала определенная высота нахождения опухоли от ануса: 1) 1–3 см; 2) 3–6 см; 3) 6–9 см; 4) 9–12 см; 5) 12–16 см. Точность постановки стадии сравнивалась с данными гистологического исследования операционного материала и предоперационной мультиспиральной компьютерной томографии. По результатам этого исследования точность ТРУЗИ в постановке T- и N-стадии РПК превосходит таковую компьютерной томографии. Общая точность стадирования

по критерию T составила 70,3 %, по критерию N – 82,2 %, а самые высокие результаты и по T-, и по N-стадии были во 2-й группе пациентов, в которой опухоль располагалась на 3–6 см от ануса [23]. Однако в международных клинических рекомендациях никто не использует компьютерную томографию как метод диагностики инвазии опухоли кишечной стенки и поражения регионарных лимфатических узлов при РПК.

Как и у других врачебных манипуляций, у метода ТРУЗИ есть так называемая кривая обучения. В работе S.A. Badger и соавт., где были проанализированы результаты диагностики 433 пациентов, показано, что для подготовки специалиста, предоставляющего приемлемую точность при диагностике РПК методом ТРУЗИ, для достижения кривой обучения необходимо провести 50 и более подобных исследований [21].

В Испании был проведен анализ данных, цель которого состояла в том, чтобы не только определить точность и специфичность ТРУЗИ, но и выявить факторы, влияющие на результаты ТРУЗИ, и лидирующим показателем в правильной оценке результатов стал опыт врача, проводящего манипуляцию [20]. Еще одно исследование, завершившееся в 2016 г., говорит о том, что для достижения максимальной точности при проведении ТРУЗИ специалист должен выполнять минимум 30 исследований каждый год [24].

В 2007 г. было опубликовано исследование, в котором авторы выясняли, какая кривая обучения у такого инструментального исследования, как ТРУЗИ. В течение 5 лет пациенты с опухолями прямой кишки ($n = 131$) подвергались ТРУЗИ, которое проводил один и тот же специалист. Далее стадии, установленные с помощью ТРУЗИ, сравнивали с данными гистологического исследования операционного материала. Общая точность постановки T-стадии составила 71,3 % и не улучшалась с опытом. Однако общая точность определения количества и злокачественного поражения лимфатических узлов составила 68,8 % и увеличилась с приобретаемым опытом оператора с 50 % после оценки 10 случаев до 77 % после оценки 30 пациентов. После осмотра 30-го больного точность постановки N-стадии при ТРУЗИ достигла плато и больше не росла [25]. Вероятно, результаты могли бы быть иными при большем числе исследованных пациентов. Очевидно, что с увеличением практического опыта увеличивается и частота соответствия между результатами ТРУЗИ и патоморфологического исследования.

Сравнительная оценка методов магнитно-резонансной томографии и трансректального ультразвукового исследования в стадировании рака прямой кишки

Магнитно-резонансная томография является основным методом стадирования РПК. ТРУЗИ можно выполнять пациентам, у которых есть противопоказания к МРТ, например, такие, как фобия замкнутого пространства, металлические конструкции в организме, аллергические реакции на контрастное вещество.

Однако, несмотря на техническую доступность метода ТРУЗИ, крайне сложно подготовить диагностов, специализирующихся на ТРУЗИ. Данный факт также накладывает определенные ограничения на рутинное использование этого метода, потому что результат исследования напрямую зависит от обширности опыта специалиста, проводящего процедуру.

В недавнем исследовании, в которое было включено около 500 пациентов с аденомой и/или ранним раком прямой кишки и анального канала pT1–pT2, проанализированы данные предоперационной диагностики и послеоперационного стадирования. Были продемонстрированы следующие результаты: метод ТРУЗИ выявил злокачественные новообразования среди аденом в 88 % случаев, в то время как МРТ – только в 75 %. Точность определения T1- и T2-стадии у МРТ и ТРУЗИ значительно не различалась и составила около 80 % у обоих исследований. Точность, чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного и отрицательного ответов для ТРУЗИ в данном исследовании составили 84, 82, 87, 88 и 81 % соответственно [26].

Одним из важных факторов прогноза локального рецидива РПК является отсутствие или вовлечение циркулярного края резекции ($CRM^{+\backslash -}$). При положительном CRM перед хирургическим лечением показано проведение химиолучевой терапии. Методом, позволяющим оценить состояние CRM, является МРТ малого таза. Группа исследователей в Американском институте ультразвуковой диагностики предположила, что с помощью ТРУЗИ также можно оценить этот параметр. Они провели анализ небольшой выборки пациентов ($n = 20$) с низким РПК, всем пациентам были выполнены МРТ и ТРУЗИ. Пациенты, которым до выполнения данных исследований проводилась химиолучевая терапия, были исключены. Оба метода показали одинаковые результаты относительно предполагаемого вовлечения CRM – он был верно оценен у 18 из 20 пациентов [27]. Эти результаты весьма интересны с практической точки зрения, поскольку могут обеспечить более ранний отбор пациентов на неоадъювантные методы лечения.

Метод ТРУЗИ обычно применяется при ранних формах РПК, однако, несмотря на малое число пациентов, принимавших участие в исследовании, оно интересно тем, что показало: метод ТРУЗИ может быть полезен и в оценке CRM. Однако работы на эту тему немногочисленны, и вопрос требует дальнейших исследований. МРТ является хорошим методом в оценке РПК, глубины инвазии опухоли в кишечную стенку и мезоректальную клетчатку, оценке CRM. Однако метод ТРУЗИ превосходит МРТ как более доступный метод первичной диагностики, легко выполнимый и экономически менее затратный [28].

Выводы

Различные исследования, проводимые в мире, показывают различные данные, касающиеся достоверности и точности метода ТРУЗИ при определении глубины инвазии РПК. Связано это, прежде всего, с тем, что исследования проводятся с использованием разнообразной техники и специалистами ультразвуковой диагностики разного уровня подготовки, что непосредственно влияет на результаты. Очевидно, что качество исследования зависит от уровня квалификации врача-диагноста и от достижения кривой обучения, позволяющей компетентно интерпретировать результаты исследования. Несмотря на то, что использование ТРУЗИ для диагностики рака прямой кишки и анального канала позволяет безболезненно, быстро и точно выбрать тактику дальнейшего ведения пациента, а порой и определить объем лечения, при стадировании РПК метод ТРУЗИ убедительно показал свое преимущество только при ранних формах заболевания. Хотя есть редкие сообщения о визуализационных возможностях 3D-ТРУЗИ для оценки вовлечения CRM при местно-распространенных формах РПК, это требует дальнейшего изучения на большом клиническом материале и проведения многоцентровых клинических исследований с привлечением ультразвуковых диагностов экспертного уровня.

Общеизвестным фактом является то, что ТРУЗИ является недорогим и простым в использовании по сравнению с МРТ, однако основным методом стадирования при локализованных и местно-распространенных формах РПК остается МРТ. Следовательно, рутинное сочетание методов ТРУЗИ и МРТ в диагностике опухолей прямой кишки позволяет снизить частоту ложноположительных и ложноотрицательных результатов стадирования без занижения и завышения стадии заболевания, особенно при ворсинчатых опухолях и ранних формах РПК.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Glynne-Jones R., Wyrwicz L. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2017;28(Suppl 4): iv22–40. DOI: 10.1093/annonc/mdx224.
2. Taylor F.G., Swift R.I., Blomqvist L. et al. A systematic approach to the interpretation of preoperative staging MRI for rectal cancer. Am J Roentgenol 2008; 191:1827–35. DOI: 10.2214/AJR.08.1004.
3. Bipat S., Glas A.S., Slors F.J. et al. Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging – a meta-analysis. Radiology 2004;232(3):773–83. DOI: 10.1148/radiol.2323031368.
4. Tombazzi C.R., Loy P., Bondar V. et al. Accuracy of endoscopic ultrasound in staging of early rectal cancer. Fed Pract 2019;36(Suppl 5):S26–9.
5. Haggitt R.C., Glotzbach R.E., Soffer E.E., Wruble L.D. Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: implications for lesions removed by endoscopic polypectomy. Gastroenterology 1985;89:328–36.
6. Kikuchi R., Takano M., Takagi K. et al. Management of early invasive colorectal cancer. Risk of recurrence and clinical guidelines. Dis Colon Rectum 1995;38(12):1286–95. DOI: 10.1007/BF02049154.
7. Bach S.P., Hill J., Monson J.R. et al. A predictive model for local recurrence after transanal endoscopic microsurgery for rectal cancer. Br J Surg 2009;96:280–90. DOI: 10.1002/bjs.6456.
8. Junginger T., Goenner U., Hitzler M. et al. Long-term oncologic outcome after transanal endoscopic microsurgery for rectal carcinoma. Dis Colon Rectum 2016;59:8–15. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000509.
9. Stornes T., Wibe A., Nesbakken A. et al. National early rectal cancer treatment revisited. Dis Colon Rectum 2016;59: 623–9. DOI: 10.1097/DCR. 0000000000000591.
10. Nascimbeni R., Burgart L.J., Nivatvongs S., Larson D.R. Risk of lymph node metastasis in Tl carcinoma of the colon and rectum. Dis Colon Rectum 2002;45(2):200–6.
11. Takayuki A., Hitoshi K. Endorectal ultrasonography and treatment of early stage rectal cancer. World J Surg 2000;24:1061–8.
12. Ассоциация колопроктологов России. Клинические рекомендации. 2017 г. [Russian Association of Coloproctologists. Clinical guidelines. 2017. (In Russ.)].
13. Iafrate F., Laghi A., Paolantonio P. et al. Preoperative staging of rectal cancer with MR Imaging: correlation with surgical and histopathologic findings. Radiographics 2006;26(3):701–14. DOI: 10.1148/rg.263055086.
14. Diop M., Parratte B., Tatu L. et al. "Mesorectum": the surgical value of an anatomical approach. Surg Radiol Anat 2003;25(3–4):290–304.
15. Kim M.J. Transrectal ultrasonography of anorectal diseases: advantages and disadvantages. Ultrasonography 2015;34(1):19–31.
16. Krajewski K.M., Kane R.A. Ultrasound staging of rectal cancer. Seminars in Ultrasound, CT and MRI. 2008. Pp. 428–432.
17. Puli S.R., Bechtold M.L., Reddy J.B. et al. How good is endoscopic ultrasound in differentiating various T stages of rectal cancer? Meta-analysis and systematic review. Ann Surg Oncol 2009;16(2):254–65. DOI: 10.1245/s10434-008-0231-5.
18. Ashraf S., Hompes R. A critical appraisal of endorectal ultrasound and transanal endoscopic microsurgery and decision-making in early rectal cancer. The Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland, 2011. Pp. 821–827.
19. Ruediger S. Impact of biopsy on the accuracy of endorectal ultrasound staging of rectal tumors. ASCRS, 2008. Pp. 1125–1128.
20. Serra-Aracil X., Galvez A., Mora L. et al. Endorectal ultrasound in the identification of rectal tumors for transanal endoscopic surgery: factors influencing its accuracy. Surgical Endosc 2017;32:8. DOI: 10.1007/s00464-017-5988-9
21. Badger S.A., Devlin P.B., Neilly P.J. et al. Preoperative staging of rectal carcinoma by endorectal ultrasound: is there a learning curve? Int J Colorectal Dis 2007;22:1261–8. DOI: 10.1007/s00384-007-0273-3.
22. Santoro G.A., Gizzi G., Pellegrini L. et al. The value of high-resolution three-dimensional endorectal ultrasonography in the management of submucosal invasive rectal tumors, santo et al: three-dimensional ultrasound of submucosal tumors. Dis Colon Rect 2009;52(11):1837–43.
23. Ren Y., Ye J., Wang Y. et al. The optimal application of transrectal ultrasound in staging of rectal cancer following neoadjuvant therapy: a pragmatic study for accuracy investigation. J Cancer

2018;9(5):784–91.
DOI: 10.7150/jca.22661.
24. Leon-Carlyle M., Brown A.J. The accuracy of endorectal ultrasound in staging rectal lesions in patients undergoing transanal endoscopic microsurgery. Am J Surg 2016;212(3):455–60. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2015.10.018.
25. Badger S.A., Devlin P.B., Neilly P.J.D. et al. Preoperative staging of rectal carcinoma by endorectal ultrasound: is there a learning curve? Int J Colorectal Dis 2007;22(10):1261–8. DOI: 10.1007/s00384-007-0273-3.
26. Oien K., Forsmo H.M., Rosler C. et al. Endorectal ultrasound and magnetic resonance imaging for staging of early rectal cancers: how well does it work in practice. Acta Oncol 2019; 58(Suppl 1):S49–54. DOI: 10.1080/0284186X.2019.1569259.
27. Ye D., Zhu Zh., Chen F. et al. Correlation between endorectal ultrasound and magnetic imaging for predicting the circumferential resection margin in patients with mid-low rectal cancer without preoperative chemoradiotherapy. J Ultrasound Med 2020;39(3):569–77. DOI: 10.1002/jum.15135.
28. Patel R.K., Sayers A.E., Kumar P. et al. The role of endorectal ultrasound and magnetic resonance imaging in the management of early rectal lesions in a tertiary center. Clin Colorectal Cancer 2014;13:245–50.

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

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

Статья поступила: 07.09.2020. **Принята к публикации:** 08.10.2020.
Article submitted: 07.09.2020. **Accepted for publication:** 08.10.2020.

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 (бóльший объем допускается в индивидуальном порядке, по решению редакции).

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

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

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

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

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

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

7. Иллюстративный материал

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

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

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

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

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

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

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

9. Список литературы

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

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

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

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

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

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

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

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

Общие положения:

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

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

Полная версия требований представлена на сайте журнала.