

Тазовая хирургия и онкология

Ежеквартальный научно-практический рецензируемый журнал

Pelvic Surgery and Oncology

*Хирургическое лечение больных
с поражением лимфатических
узлов при рецидиве
рака яичников*

*Оценка конкордантности
мутационного статуса
опухолевого материала
и циркулирующей в крови
опухолевой ДНК
при колоректальном раке*

*Тактика “watch and wait”
с активным динамическим
наблюдением в терапии больных
раком прямой кишки
с клиническим полным ответом
после неoadъювантного лечения*

1

ТОМ 12
2022

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

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

Тазовая хирургия И ОНКОЛОГИЯ

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

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

<http://ok.abvpress.ru>

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

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

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

О С Н О В А Н В 2 0 1 0 Г .

1 ТОМ 12
'22

Учредитель:
ООО «ИД «АБВ-пресс»

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

e-mail: abv@abvpress.ru

www.abvpress.ru

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

*Редактор А.В. Лукина
Координатор В.Е. Бугаёв
Корректор Т.Н. Помилуйко
Дизайн Е.В. Степанова
Верстка О.В. Гончарук*

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

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

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

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

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

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

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

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

Тазовая хирургия и онкология.
2022. Том 12. № 1. 1–68.
Сдано в печать: 00.03.2022.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2022
Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» — 33354
Отпечатано в типографии
«Мэйл Текнолоджи». 105082,
Москва, Переведеновский
пер., 13, стр. 16.
Тираж 3000 экз. Бесплатно.

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР

Иванов Валерий Анатольевич, к.м.н., врач-радиотерапевт отделения радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

Артамонова Елена Владимировна, д.м.н., заведующая химиотерапевтическим отделением № 1 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, заместитель руководителя Комитета Государственной думы по охране здоровья (Москва, Россия)

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

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

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

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

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

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

Малихова Ольга Александровна, д.м.н., заведующая эндоскопическим отделением ФГБУ «НМИЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

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

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

Тамразов Расим Ильхамович, д.м.н., директор ГАУЗ ТО «МКМЦ «Медицинский город» (Тюмень, Россия)
Узденов Мустафа Азретович, д.м.н., заведующий кафедрой хирургических болезней Северо-Кавказской государственной академии, отличник здравоохранения РФ, заслуженный врач Карачаево-Черкесской Республики, член правления Российского общества урологов, главный внештатный специалист-уролог Министерства здравоохранения Карачаево-Черкесской Республики (Черкесск, Карачаево-Черкесская Республика)
Федянин Михаил Юрьевич, к.м.н., руководитель службы химиотерапевтического лечения ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия)
Черных Марина Васильевна, к.м.н., заместитель директора по лечебной работе НИИ клинической и экспериментальной радиологии, заведующая отделением радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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)
Митин Тимур, д.м.н., профессор, доцент кафедры радиационной медицины Орегонского университета здоровья и науки, член Американского общества терапевтической радиологии и онкологии (ASTRO), Американского колледжа радиологии (ACR), Американского общества клинической онкологии (ASCO), Американской ассоциации исследований рака (AACR), Фонда поддержки научных исследований в онкологии, Общества паллиативной радиационной онкологии (Портленд, США)
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)
Барсуков Юрий Андреевич, д.м.н., профессор, обладатель гранта Президента РФ (2007 г.), лауреат премий Правительства РФ в области науки и техники (2004 и 2013 гг.), Почетный председатель Российского общества специалистов по колоректальному раку (РОСКР), с 2003 по 2013 г. заведующий хирургическим отделением № 3 (онкопроктологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)
Галлямов Эдуард Абдулхаевич, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, лауреат премии Правительства РФ, заведующий кафедрой общей хирургии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, заместитель директора по хирургии МНОЦ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова» (Москва, Россия)
Карачун Алексей Михайлович, д.м.н., профессор, заведующий хирургическим отделением абдоминальной онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)
Рыбаков Евгений Геннадиевич, д.м.н., руководитель отдела онкопроктологии ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России (Москва, Россия)
Тюляндин Сергей Алексеевич, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института клинической онкологии, главный научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, лауреат Государственной премии РФ в области науки и техники (Москва, Россия)
Хатьков Игорь Евгеньевич, д.м.н., директор ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения г. Москвы», заведующий кафедрой факультетской хирургии № 2 ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, член правления Российского общества эндоскопических хирургов, член Ассоциации хирургов-гепатологов России, член Европейской ассоциации эндоскопических хирургов (EAES), Европейского общества хирургов-онкологов (ESSO), Международного общества бариатрических хирургов (IFSO) (Москва, Россия)
Шельгин Юрий Анатольевич, д.м.н., профессор, научный руководитель ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, президент Ассоциации колопроктологов России (Москва, Россия)

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



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

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

Pelvic Surgery and Oncology

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

QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

<http://ok.abvpress.ru>

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

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

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

1 VOL. 12
'22

FOUNDED IN 2010

Founder:

PH "ABV-Press"

Editorial Office:

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

e-mail: abv@abvpress.ru

www.abvpress.ru

Articles should be sent

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

Editor A.V. Lukina

Coordinating Editor V.E. Bugayov

Proofreader T.N. Pomiluyko

Designer E.V. Stepanova

Maker-up O.V. Goncharuk

Subscription & Distribution Service

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

base@abvpress.ru

Project Manager

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

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

of Communications, Information

Technologies, and Mass Media

PI № FS 77-76541 dated

09 August 2019.

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

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

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

ISSN 2686-9594 (Print)

ISSN 2686-7435 (Online)

Pelvic Surgery and Oncology.

2022. Vol. 12. No. 1. 1–68.

Submitted: 00.03.2022.

© PH "ABV-Press", 2022

Pressa Rossii catalogue index: 33354

Printed at the Mail Technology Ltd

105082, Moscow, Perevedenovsky
lane, 13 building 16.

3000 copies. Free distribution.

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

CHIEF EDITOR

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

DEPUTY CHIEF EDITOR

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

COMMISSIONING EDITOR

Ivanov Valery A., MD, PhD, Radiotherapist, Department of Radiology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

EXECUTIVE EDITOR

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

EDITORIAL BOARD

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

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

Artamonova Elena V., MD, PhD, Head of the Chemotherapy Department No. 1 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, Deputy Head of the State Duma Committee on Health Protection (Moscow, Russia)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tamrazov Rasim I., MD, PhD, Director of the Multidisciplinary Clinical Medical Center "Medical City" (Tyumen, Russia)

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

Fedyanin Mikhail Yu., MD, PhD, Head of the Chemotherapeutic Treatment Service at Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka", Department of Health of Moscow (Moscow, Russia)

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

FOREIGN EDITORS

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

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

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

Shelygin Yuriy A., MD, PhD, Professor, Scientific 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

*О.А. Егенов, А.С. Тюляндина, С.Н. Неред, А.Е. Калинин, А.С. Шевчук, П.П. Архири,
Э.А. Сулейманов, И.С. Стилиди*

**Хирургическое лечение больных с поражением лимфатических узлов при рецидиве рака яичников:
непосредственные и отдаленные результаты. 11**

*Е.А. Полянская, М.Ю. Федянин, У.А. Боярских, А.А. Кечин, Е.А. Мороз, А.Н. Поляков,
Н.Е. Кудашкин, Д.В. Подлужный, Е.А. Храпов, И.П. Оскоробин, Д.В. Шамовская,
В.А. Алиев, З.З. Мамедли, А.А. Трякин, М.Л. Филипенко, С.А. Тюляндин*

**Оценка конкордантности мутационного статуса опухолевого материала и циркулирующей
в крови опухолевой ДНК при колоректальном раке. 27**

З.А. Дудаев, Дж.Х. Худоев, З.З. Мамедли, В.А. Алиев, С.С. Гордеев, В.С. Мышляков

**Тактика “watch and wait” (активное динамическое наблюдение) в лечении больных раком
прямой кишки с клиническим полным ответом 35**

З.А. Дудаев, Дж.Х. Худоев, З.З. Мамедли, В.А. Алиев, С.С. Гордеев, З.Н. Магарамова

**Непосредственные и отдаленные результаты лечения пациентов с раком средне- и нижеампулярного
отделов прямой кишки с клиническим и патоморфологическим полным ответом
после комбинированной терапии. 41**

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

А.Н. Москаленко, В.К. Лядов, И.В. Сагайдак, М.В. Черных, Н.Н. Брицкая

**Стереотаксическая лучевая терапия при олигометастазах колоректального рака в печень:
систематический обзор литературы. 49**

О.А. Егенов, А.С. Тюляндина, Э.А. Сулейманов, И.С. Стилиди

**Парааортальная и тазовая лимфодиссекция в комбинированном лечении рецидива
рака яичников с изолированным поражением лимфатических узлов: обзор литературы 58**

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ 67

Contents

Editorial	10
ORIGINAL REPORT	
<i>O.A. Egenov, A.S. Tjulyandina, S.N. Nered, A.E. Kalinin, A.S. Shevchuk, P.P. Arkhiri, E.A. Suleymanov, I.S. Stilidi</i> Surgical treatment of patients with lymph node involvement in recurrent ovarian cancer: immediate and long-term results.	12
<i>E.A. Polyanskaya, M. Yu. Fedyanin, U.A. Boyarskikh, A.A. Kechin, E.A. Moroz, A.N. Polyakov, N.E. Kudashkin, D.V. Podluzhniy, E.A. Khrapov, I.P. Oskorobin, D.V. Shamovskaya, V.A. Aliev, Z.Z. Mamedli, A.A. Tryakin, M.L. Filipenko, S.A. Tjulandin</i> Concordance between the tumor mutational status and circulating tumor DNA in patients with colorectal cancer	27
<i>Z.A. Dudaev, Dzh.Kh. Khudoerov, Z.Z. Mamedli, V.A. Aliev, S.S. Gordeev, V.S. Myshlyakov</i> “Watch and wait” strategy (active dynamic follow-up) in the management of rectal cancer patients with a complete clinical response	35
<i>Z.A. Dudaev, Dzh.Kh. Khudoerov, Z.Z. Mamedli, V.A. Aliev, S.S. Gordeev, Z.N. Magaramova</i> Short-term and long-term treatment outcomes in patients with lower and middle rectal cancer with complete clinical and pathomorphological response after comprehensive treatment	41
LITERATURE REVIEW	
<i>A.N. Moskalenko, V.K. Lyadov, I.V. Sagaydak, M.V. Chernykh, N.N. Britskaya</i> Stereotactic body radiation therapy in patients with liver oligometastases from colorectal cancer: a systematic review.	49
<i>O.A. Egenov, A.S. Tjulandina, E.A. Suleymanov, I.S. Stilidi</i> Paraaortic and pelvic lymph node dissection in the combined treatment of recurrent ovarian cancer with isolated lymph node lesion: a literature review.	58
INFORMATION FOR AUTORS	67

ОТ РЕДАКЦИИ



Многоуважаемые коллеги!

Мы рады представить вашему вниманию очередной и первый в этом году номер журнала «Тазовая хирургия и онкология», в котором освещены интересные результаты исследований российских ученых.

О.А. Егенов и соавт. представили детальный анализ непосредственных и отдаленных результатов хирургического лечения пациенток с поражением лимфатических узлов при рецидиве рака яичников, а также прогностические факторы, оказывающие благоприятное влияние на время без прогрессирования и продолжительность жизни пациенток с этой нозологией. Данное исследование является первым в Российской Федерации и одним из крупных исследований в мире, в котором проводился сравнительный анализ непосредственных и отдаленных результатов хирургического лечения пациенток с изолированным рецидивом в лимфатических узлах и когорты пациенток с сочетанной формой рецидива рака яичников. На основании проведенного анализа разработаны показания к хирургическому лечению при рецидиве рака яичников и создан алгоритм наиболее эффективного и безопасного метода лечения пациенток с поражением лимфатических узлов при рецидиве рака яичников, что позволило оптимизировать тактику лечения данной когорты больных.

Е.М. Полянская и соавт. сообщили о высокой чувствительности разработанной ими тест-системы по выявлению генетических альтераций в опухолевом материале и плазме крови. Конкордантность между циркулирующей в крови опухолевой ДНК и тканью первичной опухоли оказалась удовлетворительной, особенно в отношении статуса генов *KRAS* и *BRAF* при метастатическом заболевании, что позволяет рассматривать ее в качестве альтернативы классическому определению мутаций в опухолевом материале, что в конечном счете позволит улучшить результаты лечения пациентов с колоректальным раком.

З.А. Дудаев и соавт. впервые в России изучили эффективность выжидательной тактики лечения с активным динамическим наблюдением больных раком средне- и нижеампулярного отдела прямой кишки с полным клиническим ответом после химиолучевой терапии. Изучены особенности методики, онкологические, функциональные результаты и качество жизни пациентов. Несмотря на небольшое число включенных в исследование пациентов, безопасность данной стратегии доказана, что позволяет на основании полученного авторами опыта рассматривать применение органосохраняющего лечения у таких больных и потенциально снизить число калечащих операций.

*Искренне ваша,
редакционная коллегия*

Хирургическое лечение больных с поражением лимфатических узлов при рецидиве рака яичников: непосредственные и отдаленные результаты

О.А. Егенов¹, А.С. Тюляндина^{1,2}, С.Н. Неред^{1,3}, А.Е. Калинин¹, А.С. Шевчук¹, П.П. Архири^{1,3},
Э.А. Сулейманов⁴, И.С. Стилиди^{1,5}

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

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; Россия, 119992 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 123242 Москва, Баррикадная ул., 2/1, стр. 1;

⁴Министерство здравоохранения Чеченской Республики; Чеченская Республика, 364061 Грозный, ул. Чехова, 4;

⁵ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Омар Алиевич Егенов egenov.omar@mail.ru

Цель исследования – анализ непосредственных и отдаленных результатов хирургического лечения пациенток с поражением лимфатических узлов (ЛУ) при рецидиве рака яичников (РЯ), а также поиск прогностических факторов времени без прогрессирования (ВБП) и продолжительности жизни (ПЖ).

Материалы и методы. В ретроспективный анализ включены пациентки в возрасте до 75 лет, которым выполнялось хирургическое вмешательство по поводу рецидива РЯ с поражением ЛУ в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2005 по 2020 г. Все пациентки ранее получили комбинированное лечение в связи с первично установленным диагнозом РЯ. Критерии исключения: наличие сопутствующей патологии в фазе декомпенсации, первично-множественные злокачественные опухоли и рецидивы неэпителиальных опухолей яичников. Производился анализ основных операционных характеристик, частоты послеоперационных осложнений по Clavien–Dindo в течение 30 дней после операции, ВБП, ПЖ, а также параметров, оказывающих влияние на отдаленные результаты лечения.

Результаты. В исследование включены 123 пациентки: когорта изолированного поражения ЛУ ($n = 65$) и группа сочетанного рецидива в ЛУ и других анатомических локализациях ($n = 58$). Частота полных циторедукций была значимо выше в группе больных с изолированным рецидивом в ЛУ: 86,62 % против 53,4 % у пациенток с сочетанным рецидивом, $p < 0,0001$. Медиана продолжительности операции также была достоверно выше у пациенток с сочетанным рецидивом: 245 мин против 180 мин в когорте больных с изолированным рецидивом в ЛУ, $p < 0,0001$. Послеоперационные осложнения IIIВ степени чаще отмечались в группе сочетанного рецидива: 6,8 % против 1,5 % в группе изолированного рецидива в ЛУ, $p = 0,148$. Ни у одной пациентки в группе изолированного рецидива в ЛУ не зарегистрировано послеоперационной летальности, тогда как в группе сочетанного рецидива 2 (3,4 %) пациентки умерли после операции от развившихся осложнений. У пациенток с изолированным рецидивом в ЛУ и сочетанным рецидивом РЯ медиана ВБП была достоверно выше при достижении полной циторедукции: 31,0 и 18,0 мес против 10,0 и 9,0 мес при неполной повторной циторедукции, $p < 0,0001$. У пациенток с изолированным рецидивом в ЛУ и сочетанным рецидивом РЯ медиана ПЖ была идентично значимо выше при достижении полной повторной циторедукции: 97,0 и 60,0 мес против 34,0 и 27,0 мес при неполной циторедукции, $p < 0,0001$.

Выводы. Хирургическое лечение рецидивов РЯ оправдано только при условии возможности достижения полной циторедукции и платиночувствительном типе рецидива РЯ. Низкая степень злокачественности опухоли, платиночувствительный тип рецидива, отсутствие маркерного рецидива РЯ, изолированный рецидив в ЛУ, полная повторная циторедукция и выполнение лимфодиссекции были определены как предикторы ВБП при многофакторном анализе. Самостоятельное благоприятное влияние на ПЖ при многофакторном анализе оказали следующие факторы: низкая степень злокачественности опухоли, платиночувствительный тип рецидива, удовлетворительный общий статус по шкале ECOG (0–1 балл) на момент выявления рецидива, изолированный рецидив в ЛУ и полная повторная циторедукция.

Ключевые слова: изолированный рецидив в лимфатических узлах, повторная циторедукция, парааортальная лимфодиссекция, тазовая лимфодиссекция, платиночувствительный рецидив, платинорезистентный рецидив

Для цитирования: Егенов О.А., Тюляндина А.С., Неред С.Н. и др. Хирургическое лечение больных с поражением лимфатических узлов при рецидиве рака яичников: непосредственные и отдаленные результаты. Тазовая хирургия и онкология 2022;12(1):11–26. DOI: 10.17650/2686-9594-2022-12-1-11-26.

Surgical treatment of patients with lymph node involvement in recurrent ovarian cancer: immediate and long-term results

O.A. Egenov¹, A.S. Tjulyandina^{1, 2}, S.N. Nered^{1, 3}, A.E. Kalinin¹, A.S. Shevchuk¹, P.P. Arkhiri^{1, 3}, E.A. Suleymanov⁴, I.S. Stilidi^{1, 5}

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

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; 8 build. 2 Trubetskaya St., Moscow 119992, Russia;

³Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia; 2/1 build. 1 Barrikadnaya St., Moscow 123242, Russia;

⁴Ministry of Health of the Chechen Republic; 4 Chekhova St., Grozniy 364061, Chechen Republic;

⁵N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova Str., Moscow 117997, Russia

Contacts: Omar Alievich Egenov egenov.omar@mail.ru

Objective: analysis of the immediate and long-term results of surgical treatment of patients with lymph node (LN) involvement in recurrent ovarian cancer (OC), as well as the search for prognostic factors for progression-free survival (PFS) and overall survival (OS).

Materials and methods. The retrospective analysis included patients under the age of 75 who underwent surgery for recurrence of OC with LN involvement at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology in the period from 2005 to 2020. All patients had previously received combined treatment due to a primary diagnosis of OC. Exclusion criteria: the presence of concomitant pathology in the decompensation phase, primary multiple malignant tumors and recurrences of non-epithelial ovarian tumors. The analysis of the main operational characteristics, the frequency of postoperative complications according to Clavien–Dindo within 30 days after surgery, PFS, OS, as well as parameters affecting the long-term results of treatment were performed.

Results. The study included 123 patients: a cohort of isolated lesions of the LN ($n = 65$) and a group of combined recurrence in the LN and other anatomical locations ($n = 58$). The frequency of complete cytoreduction was significantly higher in the group of patients with isolated recurrence in the LN: 86.62 % versus 53.4 % in patients with combined relapse, $p < 0.0001$. The median duration of the operation was also significantly higher in patients with combined recurrence: 245 min versus 180 min in a cohort of patients with isolated recurrence in the LN, $p < 0.0001$. Postoperative complications of grade III B were more often observed in the group of combined recurrence: 6.8 % versus 1.5 % in the group of isolated recurrence in the LN, $p = 0.148$. None of the patients in the group of isolated recurrence in the LN had postoperative mortality, while in the group of combined recurrence 2 (3.4 %) patients died after surgery from developed complications. In patients with isolated recurrence in the LN and combined recurrence of OC, the median PFS was significantly higher when complete cytoreduction was achieved: 31.0 months and 18.0 months versus 10.0 months and 9.0 months with incomplete repeated cytoreduction, $p < 0.0001$. In patients with isolated recurrence in the LN and combined recurrence of OC, the median OS was identically significantly higher when complete repeated cytoreduction was achieved: 97.0 months and 60.0 months versus 34.0 months and 27.0 months with incomplete cytoreduction, $p < 0.0001$.

Conclusion. Surgical treatment of recurrence of OC is justified only if it is possible to achieve complete cytoreduction and platinum-sensitive type of recurrence of OC. Low grade tumor, platinum-sensitive type of recurrence, absence of marker recurrence of OC, isolated recurrence in LN, complete repeated cytoreduction and lymphodissection were identified as predictors of PFS in multivariate analysis. The following factors had an independent favorable effect on OS in multivariate analysis: low tumor grade, platinum-sensitive type of recurrence, satisfactory overall status on the ECOG scale (0–1 points) at the time of detection of relapse, isolated recurrence in the LN and complete repeated cytoreduction.

Key words: isolated recurrence in the lymph nodes, repeated cytoreduction, para-aortic lymph node dissection, pelvic lymph node dissection, platinum-sensitive recurrence, platinum-resistant recurrence

For citation: Egenov O.A., Tjulyandina A.S., Nered S.N. et al. Surgical treatment of patients with lymph node involvement in recurrent ovarian cancer: immediate and long-term results. Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology 2022;12(1):11–26. (In Russ.). DOI: 10.17650/2686-9594-2022-12-1-11-26.

Введение

Химиотерапия (ХТ) на сегодняшний день является стандартом лечения пациенток с рецидивом рака яичников (РЯ) [1]. Роль вторичной циторедукции при рецидиве РЯ и ее влияние на время без прогрессирования и продолжительность жизни активно обсуждаются в течение последних 30 лет. Исходя из данных крупного метаанализа [3] и систематического обзора группы Cochrane [4], пользу от вторичной циторедукции извлекают пациентки с платиночувствительным рецидивом РЯ (время с момента окончания первичного лечения >6 мес), резектабельным процессом по данным неинвазивных методов диагностики, отсутствием асцита, ограниченным количеством рецидивных опухолевых очагов, удовлетворительным соматическим статусом и при условии выполнения полной вторичной циторедукции.

Согласно результатам рандомизированных исследований III фазы DESKTOP III ($n = 407$) [5] и SOC1/SGOG ($n = 357$) [6], посвященных изучению роли оперативного вмешательства у больных с первым платиночувствительным рецидивом РЯ, выполнение полной вторичной циторедукции с последующей послеоперационной системной платиносодержащей ХТ приводит к пролонгации отдаленных результатов лечения по сравнению с только системной ХТ. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей продолжительности жизни (ПЖ) в когорте пациенток с полной вторичной циторедукцией и послеоперационной платиносодержащей ХТ была достоверно выше, чем в группе больных, которым проводилась только системная ХТ (медиана ВБП 21,2 мес против 14 мес, $p < 0,0001$; медиана ПЖ 53,7 мес против 46,0 мес соответственно, $p = 0,02$) [5]. Необходимо отметить, что наличие остаточной опухоли после вторичной циторедукции нивелировало преимущество в выживаемости у когорты больных, подвергнутых хирургическому лечению, что подчеркивает важность тщательной селекции пациенток перед планированием хирургического лечения с целью достижения полной повторной циторедукции. К сожалению, в этих исследованиях не проводился подгрупповой анализ пациенток с изолированным рецидивом РЯ в лимфатических узлах (ЛУ).

Изолированное поражение ЛУ при рецидиве РЯ до настоящего времени остается до конца не изученной проблемой. В международной литературе частота изолированного поражения ЛУ варьирует от 12 до 37 % [7]. Забрюшинные и тазовые ЛУ являются наиболее частой локализацией при рецидиве РЯ с изолированным поражением ЛУ [2, 8–11], а изолированный рецидив в паховых, средостенных, подмышечных или надключичных ЛУ носит казуистический характер. Рандомизированных исследований, посвященных данной тематике, нет, а опубликованные ретроспективные работы ограничены небольшим размером выборки и свидетельствуют, что изолированный рецидив РЯ

в ЛУ характеризуется менее агрессивным течением в сравнении с рецидивами других анатомических локализаций. Вследствие этого консенсус в данной области все еще отсутствует.

Целью нашего исследования является оценка безопасности и целесообразности хирургического лечения пациенток с поражением ЛУ при рецидиве РЯ, а также выявление прогностических факторов, оказывающих влияние на отдаленные результаты лечения, что позволит выделить особую группу больных с рецидивом РЯ.

Материалы и методы

Данное исследование основано на ретроспективном анализе базы данных пациенток, которым выполнялось хирургическое вмешательство по поводу рецидива РЯ с поражением ЛУ в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2005 по 2020 г. Все пациентки ранее получили комбинированное лечение в связи с первично установленным диагнозом РЯ.

Критерии включения: выполнение хирургического вмешательства по поводу рецидива РЯ с поражением ЛУ и возраст до 75 лет. Критерии исключения: наличие сопутствующей патологии в фазе декомпенсации, первично-множественные злокачественные опухоли и рецидивы неэпителиальных опухолей яичников.

Поражение ЛУ и других структур при рецидиве РЯ было диагностировано во время запланированного наблюдения, включавшего клинический осмотр, ультразвуковое исследование органов малого таза, брюшной полости, забрюшинных и периферических ЛУ и измерение уровня маркера СА-125 в сыворотке крови каждые 3 мес в течение первых 2 лет, а затем ежегодно каждые 6 мес в течение следующих 5 лет. Позитронно-эмиссионная томография в сочетании с компьютерной томографией, компьютерная томография или магнитно-резонансная томография назначались в случае клинического подозрения на рецидив РЯ или при повышении уровня СА-125 в 2 раза выше верхней границы нормы или своего наименьшего значения, зарегистрированного во время проводимого лечения, если во время лечения нормализации уровня СА-125 не было зафиксировано.

Прогрессирование заболевания расценивалось как локорегионарный рецидив при метастазах в регионарных ЛУ (забрюшинные и тазовые), по брюшине, капсуле печени, капсуле селезенки, в культе резецированного большого сальника или первично неудаленном большом сальнике и в зоне предыдущей операции. Остальные формы прогрессирования расценивались как отдаленное метастазирование. Если прогрессирование опухолевого процесса возникло на фоне ХТ 1-й линии или в течение 1-го месяца после ее завершения, рецидив определялся как платинорезистентный;

если время с момента окончания первичного лечения и до развития рецидива заболевания не превышало 6 мес — как платинорезистентный; при времени с момента окончания первичного лечения и до развития рецидива РЯ, превышающем 6 мес, — как платиночувствительный.

Проводился анализ основных операционных характеристик, типа вмешательства на лимфоколлекторах, частоты послеоперационных осложнений по Clavien–Dindo [12] в течение 30 дней после операции, ВБП, ПЖ, а также параметров, оказывающих влияние на ВБП и ПЖ.

Под лимфодиссекцией подразумевались не только удаление макроскопически пораженных ЛУ, но и моблочная профилактическая диссекция всего лимфатического аппарата (лимфатических сосудов и узлов с окружающей жировой клетчаткой в пределах фасциальных футляров анатомической области, где возник рецидив). А лимфаденэктомия характеризовалась селективным удалением только макроскопически пораженных ЛУ. Полную циторедукцию констатировали при удалении всех макроскопически определяемых очагов опухоли, неполную циторедукцию — при наличии резидуальной опухоли любого диаметра.

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью программ статистического пакета SPSS (IBM SPSS® Statistics v. 26) и программы Microsoft Excel® 2010. Время с момента окончания первичного лечения и до развития рецидива РЯ определялось как бесплатиновый интервал. Время без прогрессирования рассчитывалось с момента начала лечения рецидива РЯ до даты последнего наблюдения пациентки без признаков болезни, прогрессирования заболевания или смерти. Продолжительность жизни рассчитывалась с момента начала лечения рецидива РЯ до даты смерти от любой причины или даты последнего наблюдения. Случаи, когда пациентка не умерла и при этом не наблюдается прогрессирования заболевания, рассматривались как цензурированные события.

Описательная статистика количественных данных включала расчет медианы, а также минимального и максимального диапазона значений. Медианы сравнивали с использованием *t*-критерия Стьюдента и теста Манна–Уитни в зависимости от распределения признака. Описательная статистика качественных данных (порядковые и номинальные переменные) предусматривала расчет доли и представлена в виде *n* (%). При сравнении качественных данных использовался критерий χ^2 Пирсона и точный критерий Фишера. При использовании данных статистических методов применялся 95 % доверительный интервал и значение двустороннего *p*. Статистически значимым различием считалось *p* < 0,05.

Анализ выживаемости проводился по методу Каплана–Мейера, сравнение групп больных по выживаемости — с помощью *log-rank*-теста. Для анализа

факторов, оказывающих статистически значимое благоприятное влияние на отдаленные результаты лечения, использовали регрессионный анализ Кокса, который предусматривал двухэтапный отбор переменных. На 1-м этапе проведен однофакторный анализ переменных, оказывающих благоприятное влияние на отдаленные результаты лечения. На 2-м этапе факторы, продемонстрировавшие достоверное благоприятное влияние на отдаленные результаты лечения при однофакторном анализе, были отобраны методом исключения по Вальду в рамках многофакторного анализа.

Результаты

Мы идентифицировали и включили в окончательный анализ данные 123 пациенток, прооперированных в связи с поражением ЛУ при рецидиве РЯ, которых впоследствии поделили на 2 основные группы: когорта изолированного поражения ЛУ (*n* = 65) и группа сочетанного рецидива в ЛУ и других анатомических локализаций (*n* = 58). Основные клиничко-морфологические характеристики больных с поражением ЛУ при рецидиве РЯ представлены в табл. 1. Медиана возраста больных равнялась 56 (24–78) годам. У подавляющего большинства пациенток превалировала ПИС–IV стадия РЯ (60,2 %), аденокарцинома серозного гистологического типа (87,8 %) и высокая степень злокачественности опухоли (82,9 %).

Общий статус больных по шкале ECOG не превышал 2 баллов. В большинстве случаев (93,5 %) пациентки имели удовлетворительный общий статус по шкале ECOG (0–1 балл). В когорте сочетанного рецидива больных с общим статусом по шкале ECOG 2 было значимо больше, чем в когорте изолированного рецидива в ЛУ, — 12,1 и 1,5 % соответственно, *p* = 0,036.

Медиана бесплатинового интервала составила 18 мес в общей популяции пациенток. Длительный интервал (>12 мес) с момента окончания первичного лечения зарегистрирован у 65,9 % больных. У подавляющего большинства пациенток (90,2 %) развился платиночувствительный рецидив РЯ, платинорезистентный рецидив РЯ наблюдался только в 9,8 % случаев. В 19,5 % случаев не зарегистрирован маркерный рецидив РЯ, причем уровень маркера СА-125 достоверно чаще находился в пределах референсных значений у пациенток с изолированным поражением ЛУ (у 24,6 % больных), чем в когорте сочетанного рецидива (у 13,8 % пациенток), *p* = 0,020.

Диаметр рецидивной опухоли был достоверно больше в когорте сочетанного рецидива: медиана 37 мм против 29 мм в группе изолированного поражения ЛУ при рецидиве РЯ, *p* = 0,018. У 74,8 % больных в общей популяции диагностирован локорегионарный рецидив РЯ. Отдаленное прогрессирование в висцеральные органы и нерегионарные ЛУ развилось у 25,2 % пациенток.

Таблица 1. Характеристики больных с поражением лимфатических узлов при рецидиве рака яичников

Table 1. Characteristics of patients with lymph node lesions caused by recurrent ovarian cancer

Показатель Parameter	Все пациентки (n = 123) All patients (n = 123)	Изолированный рецидив в ЛУ (n = 65) Isolated LN recurrence (n = 65)	Сочетанный рецидив в ЛУ и других локализаций (n = 58) Recurrence in LN and other sites (n = 58)	p
Возраст, медиана, лет Median age, years	56 (24–75)	56 (38–71)	57 (24–75)	0,784
Статус по ECOG, n (%): ECOG performance status, n (%):				0,036*
0–1	115 (93,5)	64 (98,5)	51 (87,9)	
2	8 (6,5)	1 (1,5)	7 (12,1)	
Стадия по FIGO, n (%): FIGO stage, n (%):				0,793
I–IIIВ	49 (39,8)	26 (40,0)	23 (39,7)	
IIIС–IV	74 (60,2)	39 (60,0)	35 (60,3)	
Гистологический тип, n (%): Histological tumor type, n (%):				0,028*
серозная аденокарцинома serous adenocarcinoma	108 (87,8)	61 (93,8)	47 (81,0)	
другие гистотипы other types	15 (12,2)	4 (6,2)	11 (19,0)	
Степень злокачественности, n (%): Tumor grade, n (%):				0,712
низкая low	21 (17,1)	10 (15,4)	11 (19,0)	
высокая high	102 (82,9)	55 (84,6)	47 (81,0)	
Бесплатиновый интервал, медиана (диапазон), мес Median platinum-free interval (range), months	18 (1–186)	19 (3–140)	16 (1–186)	0,738
Бесплатиновый интервал (мес), n (%): Platinum-free interval (months), n (%):				0,713
<6	12 (9,8)	5 (7,7)	7 (12,1)	
6–12	30 (24,4)	16 (24,6)	14 (24,1)	
>12	81 (65,9)	44 (67,7)	37 (63,8)	
Тип прогрессирования, n (%): Type of progression, n (%):				0,020*
опухольный tumor	24 (19,5)	16 (24,6)	8 (13,8)	
опухольный + маркерный tumor + marker	82 (66,7)	45 (69,2)	37 (63,8)	
неизвестно unknown	17 (13,8)	4 (6,2)	13 (22,4)	
Максимальный диаметр рецидивного узла, медиана (диапазон), мм Median maximum diameter of the recurrent lesion (range), mm	32 (10–150)	29 (12–110)	37 (10–150)	0,018*
Асцит, n (%) Ascites, n (%)	14 (11,4)	4 (6,2)	10 (17,2)	0,049*
Локорегионарный рецидив, n (%): Locoregional recurrence, n (%):				0,322
изолированное поражение ЛУ only LN	51 (41,5)	51 (78,5)	–	
ЛУ + брюшина LN + peritoneum	29 (23,6)	–	29 (50)	
ЛУ + брюшина + капсула печени LN + peritoneum + hepatic capsule	6 (4,9)	–	6 (10,3)	
ЛУ + брюшина + в культе/первично неудаленном большом сальнике LN + peritoneum + stump/initially non-excised greater omentum	6 (4,9)	–	6 (10,3)	

Окончание табл. 1
End of table 1

Показатель Parameter	Все пациентки (n = 123) All patients (n = 123)	Изолированный рецидив в ЛУ (n = 65) Isolated LN recurrence (n = 65)	Сочетанный рецидив в ЛУ и других локализаций (n = 58) Recurrence in LN and other sites (n = 58)	p
Отдаленное прогрессирование, n (%): Distant metastases, n (%):	31 (25,2)	14 (21,5)	17 (29,3)	0,322
изолированное поражение нерегионарных ЛУ only non-regional LN	14 (11,4)	14 (21,5)	–	
ЛУ + метастазы в паренхиме органа LN + metastases in the organ parenchyma	4 (3,3)	–	4 (6,9)	
ЛУ + метастазы в паренхиме органа + брюшина LN + metastases in the organ parenchyma + peritoneum	5 (4,1)	–	5 (8,6)	
метастазы в нерегионарные ЛУ + брюшина metastases in non-regional LN + peritoneum	8 (6,5)	–	8 (13,8)	

*Различия статистически значимы (p < 0,05).

*Differences are significant (p < 0.05).

Примечание. ЛУ – лимфатические узлы.

Note. LN – lymph nodes.

Сравнительный анализ непосредственных результатов хирургического лечения. ХТ перед операцией по поводу рецидива РЯ с поражением ЛУ проведена 49 (39,8 %) из 123 больных. Подавляющему большинству пациенток повторная циторедукция выполнена при 1-м рецидиве – 103 (83,7 %) из 123 пациенток. Циторедуктивная операция при 2-м и 3-м рецидивах РЯ проведена 15 (12,2 %) и 5 (4,1 %) из 123 больных соответственно. Данной категории пациенток при обнаружении 1-го рецидива РЯ на 1-м этапе проводили 2 и более линии ХТ с последующим динамическим наблюдением и при выявлении последующего рецидива (2-го или 3-го) выполняли циторедуктивную операцию (табл. 2).

Частота полных циторедукций была значимо выше в группе больных с изолированным рецидивом в ЛУ: 86,62 % против 53,4 % у пациенток с сочетанным рецидивом, p < 0,0001. Необходимо подчеркнуть, что интраоперационно также количество рецидивных узлов в объеме 6 и более было больше в группе сочетанного рецидива – у 63,8 % пациенток против 10,8 % больных в когорте изолированного рецидива РЯ в ЛУ, p < 0,0001.

Уровень маркера СА-125 до повторной циторедукции достоверно не различался в обеих группах: медиана уровня СА-125 составила 69 Ед/мл в группе изолированного рецидива в ЛУ и 94 Ед/мл у пациенток с сочетанным рецидивом. Однако медиана уровня маркера СА-125 после повторной циторедукции была достоверно меньше в группе изолированного рецидива в ЛУ – 25 Ед/мл против 44 Ед/мл в группе сочетанного рецидива, p = 0,041.

Лимфодиссекция чаще всего выполнялась у пациенток с изолированным рецидивом РЯ в ЛУ – у 33 (50,7 %) из 65, p = 0,009. Напротив, у пациенток с сочетанным рецидивом наиболее часто выполняли лимфаденкэктомию – у 43 (74,1 %) из 58 больных.

Продолжительность операции была достоверно выше у пациенток с сочетанным рецидивом: медиана

245 мин против 180 мин в когорте больных с изолированным рецидивом в ЛУ, p < 0,0001. Медиана объема кровопотери аналогично была статистически значимо выше в группе больных с сочетанным рецидивом – 300 мл против 200 мл у пациенток с изолированным поражением ЛУ, p = 0,002.

Интраоперационные осложнения также значимо больше отмечены в когорте сочетанного рецидива: у 39,7 % пациенток против 9,2 % больных в группе изолированного рецидива РЯ в ЛУ, p < 0,0001. Высокая частота интраоперационных осложнений в основном была ассоциирована с более частым развитием интраоперационного кровотечения (у 21 (36,2 %) пациентки из 58, p < 0,0001), потребовавшего гемотрансфузии при выполнении повторной циторедукции в группе сочетанного рецидива. Кроме того, у 1 (1,5 %) пациентки в группе изолированного рецидива в ЛУ зарегистрировано интраоперационное повреждение мочеочника, а у 2 (3,4 %) больных в группе сочетанного рецидива – нарушение целостности диафрагмы.

Релапаротомия по поводу развившихся послеоперационных осложнений проведена 5 (4,1 %) пациентам из 123. Длительность пребывания пациента в стационаре была значимо дольше в группе сочетанного рецидива: медиана 14 койко-дней против 8 койко-дней в когорте изолированного рецидива в ЛУ.

У 3,1 % больных в группе изолированного рецидива в ЛУ наблюдалось послеоперационное осложнение ПИА степени в виде лимфоцеле, сдавливавшего соседние органы и дренированного под ультразвуковым контролем без функциональных последствий. Осложнения ПИВ степени чаще отмечались в группе сочетанного рецидива: 6,8 % против 1,5 % в группе изолированного рецидива в ЛУ, p = 0,148. Необходимо обратить внимание на то, что ни у одной пациентки в группе изолированного рецидива в ЛУ не зарегистрировано послеоперационной летальности, тогда

Таблица 2. Характеристики хирургического лечения пациенток с поражением лимфатических узлов при рецидиве рака яичников
Table 2. Characteristics of surgical treatment of patients with lymph node lesions caused by recurrent ovarian cancer

Показатель Parameter	Все пациентки (n = 123) All patients (n = 123)	Изолированный рецидив в ЛУ (n = 65) Isolated LN recurrence (n = 65)	Сочетанный рецидив в ЛУ и других локализациях (n = 58) Recurrence in LN and other sites (n = 58)	p
Химиотерапия перед повторной циторедукцией, n (%): Chemotherapy before repeated cytoreductive surgery, n (%):				0,741
нет no	74 (60,2)	40 (61,5)	34 (58,6)	
да yes	49 (39,8)	25 (38,5)	24 (41,4)	
Повторная циторедукция, n (%): Repeated cytoreductive surgery, n (%):				0,145
при 1-м рецидиве at first recurrence	103 (83,7)	56 (86,2)	47 (81,0)	
при 2-м рецидиве at second recurrence	15 (12,2)	5 (7,7)	10 (17,2)	
при 3-м рецидиве at third recurrence	5 (4,1)	4 (6,2 %)	1 (1,7)	
Объем повторной циторедукции, n (%): Volume of repeated cytoreductive surgery, n (%):				<0,0001*
полная complete	87 (70,7)	56 (86,62)	31 (53,4)	
неполная incomplete	36 (29,3)	9 (13,8)	27 (46,6)	
Диаметр остаточной опухоли (мм), n (%): Residual tumor diameter (mm), n (%):				0,392
1–10	10/36 (27,8)	1/9 (11,1)	9/27 (33,3)	
>10	26/36 (72,2)	8/9 (88,9)	18/27 (66,7)	
Количество рецидивных узлов, n (%): Number of recurrent lesions, n (%):				<0,0001*
1–3	55 (44,7)	47 (72,3)	8 (13,8)	
4–5	24 (19,5)	11 (16,9)	13 (22,4)	
>5	44 (35,8)	7 (10,8)	37 (63,8)	
Уровень СА-125 до повторной циторедукции, медиана (диапазон), Ед/мл Median CA-125 before repeated cytoreductive surgery (range), U/mL	82,50 (5–2000,0)	69 (5–1350,0)	94 (8–2000,0)	0,183
Уровень СА-125 после повторной циторедукции, медиана (диапазон), Ед/мл Median CA-125 level after repeated cytoreductive surgery (range), U/mL	35 (4–1467)	25 (4–454)	44 (5–1467)	0,041*
Лимфодиссекция, n (%) Lymph node dissection, n (%)	48 (39,0)	33 (50,7)	15 (25,8)	0,009*
Лимфаденэктомия, n (%) Lymphadenectomy, n (%)	75 (60,9)	32 (49,2)	43 (74,1)	0,009*
Резекции смежных органов, n (%) Resection of adjacent organs, n (%)	75 (61,0)	21 (32,3)	54 (93,1)	<0,0001*
Стома, n (%) Stoma formation, n (%)	4 (3,3)	–	4 (6,9)	0,047*
Продолжительность операции, медиана (диапазон), мин Median surgery duration (range), min	220 (60–540)	180 (60–360)	245 (70–540)	<0,0001*
Кровопотеря, медиана (диапазон), мл Median blood loss (range), mL	300 (30–5000)	200 (30–5000)	300 (70–5000)	0,002*
Трансфузия кровезаменителей, n (%) Blood substitutes used, n (%)	26 (21,1)	5 (7,7)	21 (36,2)	<0,0001*

Окончание табл. 2

End of table 2

Показатель Parameter	Все пациентки (n = 123) All patients (n = 123)	Изолированный рецидив в ЛУ (n = 65) Isolated LN recurrence (n = 65)	Сочетанный рецидив в ЛУ и других локализаций (n = 58) Recurrence in LN and other sites (n = 58)	p
Релапаротомия, n (%) Repeated laparotomy, n (%)	5 (4,1)	1 (1,5)	4 (6,9)	0,187
Число койко-дней в стационаре, медиана (диапазон) Median length of hospital stay (range), days	10	8 (8–12)	14 (8–30)	<0,0001*
Схема химиотерапии 2-й линии, n (%): Second-line chemotherapy, n (%):				
платиносодержащая platinum-based regimen	107 (87,0)	59 (90,8)	48 (82,8)	0,390
другие схемы other regimens	9 (7,3)	3 (4,6)	6 (10,3)	
не проводилась none	7 (5,7)	3 (4,6)	4 (6,9)	
Количество курсов химиотерапии 2-й линии, медиана (диапазон) Median number of second-line chemotherapy cycles (range)	6 (1–14)	6 (1–14)	6 (1–13)	0,820
Уровень СА-125 до начала химиотерапии 2-й линии, медиана (диапазон), Ед/мл Median CA-125 level before the initiation of second-line therapy (range), U/mL	45 (9–2400,0)	38 (9–490,0)	66 (10–2400,0)	0,031*
Уровень СА-125 после окончания химиотерапии 2-й линии, медиана (диапазон), Ед/мл Median CA-125 level before after completion of second-line therapy (range), U/mL	12 (4–502)	11 (4–133)	13 (5–502)	0,111

Примечание. ЛУ – лимфатические узлы. Различия статистически значимы ($p < 0,05$).
Note. LN – lymph nodes. *Differences are significant ($p < 0.05$).

как в группе сочетанного рецидива 2 (3,4 %) из 58 больных умерли в течение 30 дней после операции от развившихся осложнений (табл. 3).

Большинство пациенток (87,0 %) получили платиносодержащую ХТ 2-й линии. Медиана количества курсов ХТ 2-й линии равнялась 6 в обеих группах. Уровень маркера СА-125 до начала ХТ 2-й линии был значимо меньше у пациенток с изолированным рецидивом в ЛУ: медиана уровня маркера СА-125 составила 38 Ед/мл против 66 Ед/мл у пациенток с сочетанным рецидивом, $p = 0,031$. Достоверных различий по уровню маркера СА-125 после окончания ХТ 2-й линии в обеих группах не обнаружено: медиана уровня маркера СА-125 составила 11 и 13 соответственно, $p = 0,111$. Поддерживающая терапия после окончания вторичного лечения назначена 21,1 % больных.

Сравнительный анализ отдаленных результатов лечения. Медиана срока наблюдения в группе изолированного рецидива в ЛУ составила 42,0 (3,0–174,0) мес, в когорте сочетанного рецидива – 29,0 (0,7–118,0) мес. В анализ ВБП включены 103 пациентки, прооперированные при 1-м рецидиве, ПЖ оценена у всех 123 больных. Сравнительный анализ отдаленных результатов

хирургического лечения показал, что медиана ВБП была статистически значимо выше у пациенток с изолированным рецидивом в ЛУ: 30 мес против 15 мес в когорте сочетанного рецидива, $p < 0,0001$. Однолетняя ВБП в обеих группах составила 87,5 и 62,2 % соответственно. Трехлетняя ВБП у больных с изолированным рецидивом в ЛУ и сочетанным рецидивом составила 37,3 и 11,6 % соответственно (рис. 1).

Аналогично медиана ПЖ была достоверно практически в 2 раза выше у пациенток с изолированным рецидивом в ЛУ: 79,0 мес против 37,0 мес в когорте сочетанного рецидива, $p = 0,001$. Трехлетняя ОВ в обеих группах составила 73,9 и 51,1 % соответственно. Показатели 5-летней ОВ у пациенток с изолированным поражением ЛУ и сочетанным рецидивом равнялись 63,5 и 38,3 % соответственно (рис. 2).

На рис. 3 и 4 продемонстрирована значимость выполнения хирургического вмешательства без макроскопически определяемой остаточной опухоли при рецидиве РЯ: медиана ВБП была достоверно в 2 раза выше в обеих группах при достижении полной циторедукции в сравнении с неполной. У больных с изолированным рецидивом в ЛУ медиана ВБП составила

Таблица 3. Послеоперационные осложнения у пациенток с поражением лимфатических узлов при рецидиве рака яичников, n (%)
Table 3. Postoperative complications in patients with lymph node lesions caused by recurrent ovarian cancer, n (%)

Стадия послеоперационных осложнений по Clavien–Dindo Clavien–Dindo grade of postoperative complications	Все пациентки (n = 123) All patients (n = 123)	Изолированный рецидив в ЛУ (n = 65) Isolated LN recurrence (n = 65)	Сочетанный рецидив в ЛУ и других локализаций (n = 58) Recurrence in LN and other sites (n = 58)	p
Clavien–Dindo I: асимптомное лимфоцеле asymptomatic lymphocele	10 (8,1)	7 (10,8)	3 (5,2)	0,212
Clavien–Dindo II: лимфоррея lymphorrhea тромбоз вен нижних конечностей vein thrombosis in the lower extremities лимфедема нижних конечностей lower extremity lymphedema пневмония pneumonia атония мочевого пузыря bladder atony ишемия левой почки left kidney ischemia	30 (24,4) 18 (14,6) 6 (4,8) 2 (1,6) 1 (0,8) 2 (1,6) 1 (0,8)	18 (27,6) 11 (20,9) 4 (6,1) 2 (3,1) – – 1 (1,5)	12 (20,6) 7 (12,1) 2 (3,4) – 1 (1,7) 2 (3,4) –	0,244
Clavien–Dindo IIIA: лимфоцеле, потребовавшее дренирования lymphocele that required drainage	2 (1,6)	2 (3,1)	–	0,277
Clavien–Dindo IIIB: кишечная непроходимость intestinal obstruction кровотечение bleeding перфорация кишки intestinal perforation	5 (4,06) 2 (1,6) 2 (1,6) 1 (0,8)	1 (1,5) – – 1 (1,5)	4 (6,8) 2 (3,4) 2 (3,4) –	0,148
Clavien–Dindo V	2 (1,6)	–	2 (3,4)	0,220

Примечание. ЛУ – лимфатические узлы.
Note. LN – lymph nodes.

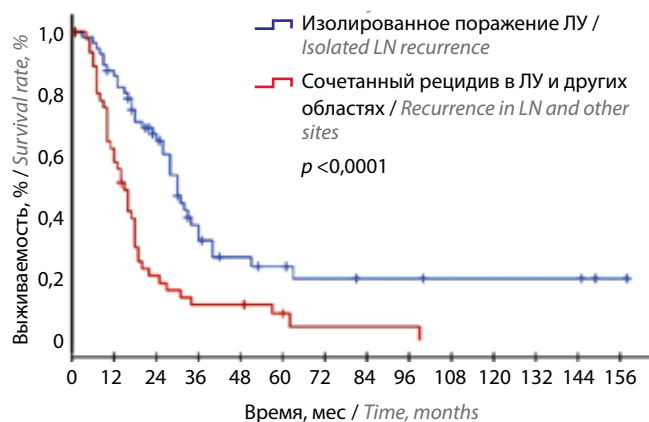


Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования пациенток с изолированным поражением лимфатических узлов (ЛУ) и сочетанным рецидивом рака яичников

Fig. 1. Progression-free survival of patients with isolated lymph node (LN) recurrence of ovarian cancer

31,0 мес при полной циторедукции против 10,0 мес при неполной повторной циторедукции, $p < 0,0001$.

В группе сочетанного рецидива медиана ВБП равнялась 18,0 мес при достижении полной повторной

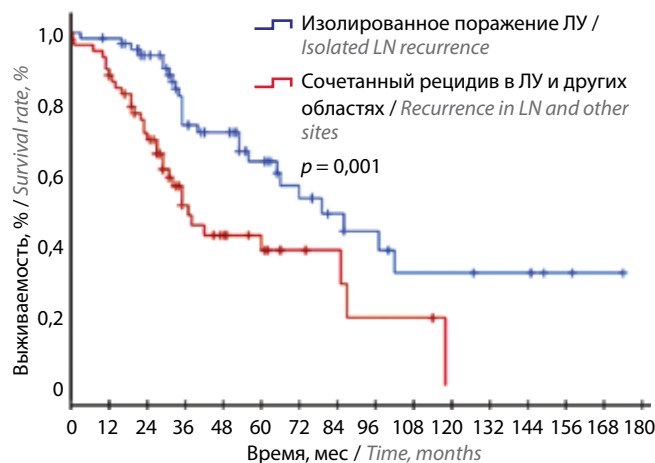


Рис. 2. Общая выживаемость пациенток с изолированным поражением лимфатических узлов (ЛУ) и сочетанным рецидивом рака яичников

Fig. 2. Overall survival of patients with isolated lymph node (LN) recurrence of ovarian cancer

циторедукции против 9,0 мес при неполной повторной циторедукции, $p < 0,0001$.

Идентичная тенденция отмечалась и при анализе ПЖ: медиана ПЖ была достоверно в 2 раза выше

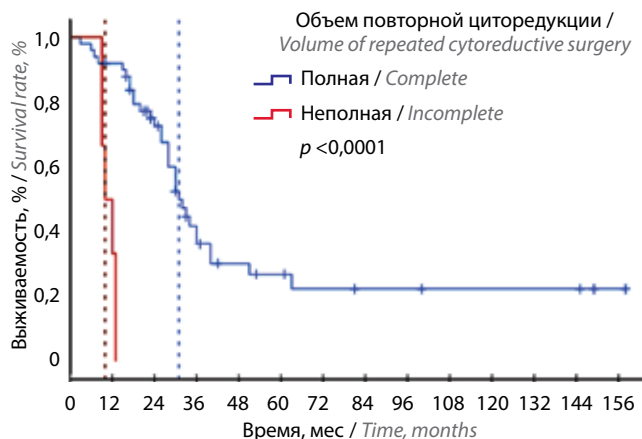


Рис. 3. Выживаемость без прогрессирования пациенток с изолированным рецидивом рака яичников в лимфатических узлах в зависимости от объема повторной циторедукции

Fig. 3. Progression-free survival of patients with isolated lymph node recurrence of ovarian cancer depending on the volume of repeated cytoreductive surgery

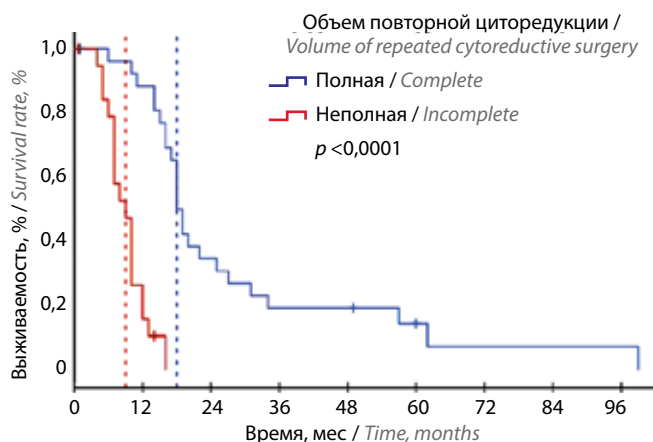


Рис. 4. Выживаемость без прогрессирования пациенток с сочетанным рецидивом в лимфатических узлах и других локализациях при рецидиве рака яичников в зависимости от объема повторной циторедукции

Fig. 4. Progression-free survival of patients with ovarian cancer recurrence in lymph nodes and other sites depending on the volume of repeated cytoreductive surgery

в обеих группах при достижении полной повторной циторедукции. У пациенток с изолированным поражением ЛУ медиана ПЖ составила 97,0 мес при достижении полной циторедукции против 34,0 мес при неполной циторедукции, $p < 0,0001$ (рис. 5).

В когорте сочетанного рецидива медиана ПЖ равнялась 60 мес при полной повторной циторедукции против 27,0 мес при неполной циторедукции, $p < 0,0001$ (рис. 6).

В группе больных, прооперированных в объеме неполной повторной циторедукции, диаметр остаточной опухоли не влиял на отдаленные результаты лечения. Медиана ВБП составила 8,0 мес в подгруппе больных с диаметром остаточной опухоли до 10 мм и 10,0 мес в подгруппе пациенток с диаметром остаточной опухоли >10 мм, $p = 0,670$ (рис. 7).

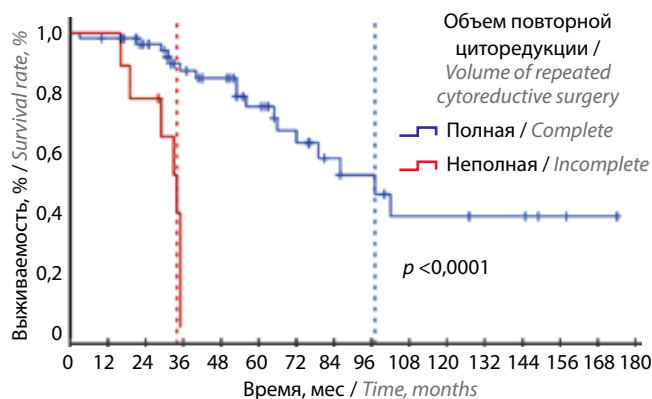


Рис. 5. Общая выживаемость пациенток с изолированным рецидивом рака яичников в лимфатических узлах в зависимости от объема повторной циторедукции

Fig. 5. Overall survival of patients with isolated lymph node recurrence of ovarian cancer depending on the volume of repeated cytoreductive surgery

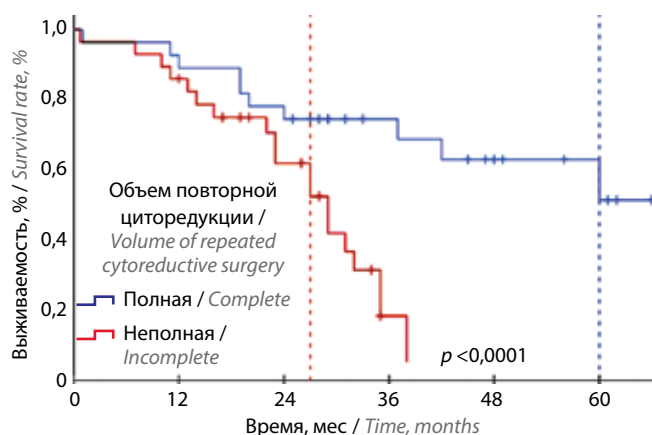


Рис. 6. Продолжительность жизни пациенток с сочетанным рецидивом рака яичников в лимфатических узлах и других анатомических локализациях в зависимости от объема повторной циторедукции

Fig. 6. Overall survival of patients with ovarian cancer recurrence in lymph nodes and other sites depending on the volume of repeated cytoreductive surgery

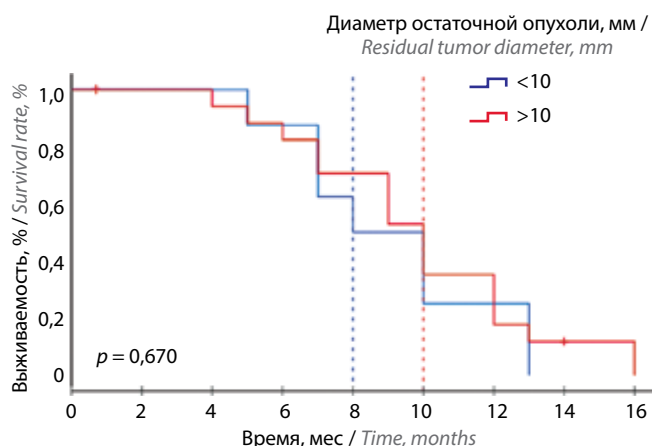


Рис. 7. Выживаемость без прогрессирования пациенток с неполной повторной циторедукцией в зависимости от диаметра остаточной опухоли

Fig. 7. Progression-free survival of patients who have had incomplete repeated cytoreductive surgery depending on the residual tumor diameter

То же самое отмечено и при анализе ПЖ: медианы ПЖ были совершенно одинаковыми в обеих подгруппах больных с неполной повторной циторедукцией и равнялись 29 мес, $p = 0,794$ (рис. 8).

Далее мы провели анализ отдаленных результатов лечения в зависимости от времени до возникновения рецидива. При развитии платинорезистентного рецидива медиана ВБП была статистически значимо ниже, чем при возникновении платиночувствительного рецидива: 7,0 мес при платинорезистентном рецидиве, 18,0 и 26,0 мес при длительности бесплатинового интервала 6–12 и >12 мес соответственно, $p < 0,0001$ (рис. 9).

Медиана ПЖ также была достоверно ниже при возникновении платинорезистентного рецидива и составила 24,0 мес против 65,0 и 86,0 мес при длительности бесплатинового интервала 6–12 и >12 мес соответственно, $p < 0,0001$ (рис. 10).

Кроме того, мы проанализировали отдаленные результаты лечения в зависимости от количества рецидивных опухолевых узлов. Медиана ВБП была значимо выше у пациенток с 1–3 рецидивными опухолевыми

узлами: 34,0 мес против 16,0 и 12,0 мес при наличии у больных 4–5 и >5 рецидивных опухолевых узлов соответственно, $p < 0,0001$ (рис. 11).

У пациенток с 1–3 рецидивными опухолевыми узлами медиана ПЖ была достоверно выше и составила 102,0 мес против 56,0 и 32,0 мес при наличии у больных 4–5 и >5 рецидивных опухолевых узлов соответственно, $p < 0,0001$ (рис. 12).

Факторы, влияющие на ВБП и ПЖ больных с поражением ЛУ при рецидиве РЯ. С целью выявления параметров, ассоциированных с отдаленными результатами лечения, нами проведены одно- и многофакторный анализы. Сначала мы провели одно- и многофакторный анализы параметров, которые, вероятно, могли оказать влияние на время ВБП у 103 больных, прооперированных при 1-м рецидиве РЯ с поражением ЛУ.

Статистически значимым благоприятным влиянием на ВБП при однофакторном анализе обладали следующие параметры: полная первичная или интервальная

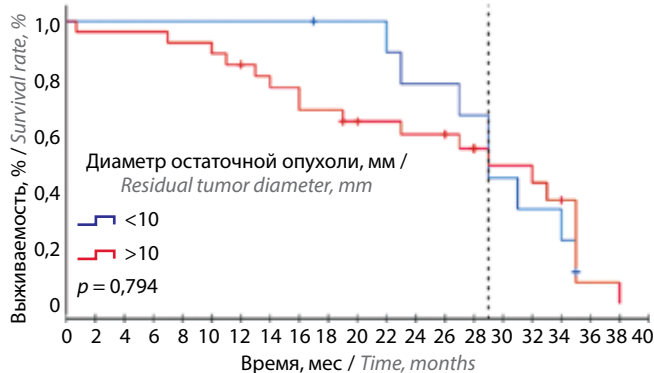


Рис. 8. Общая выживаемость пациенток с неполной повторной циторедукцией в зависимости от диаметра остаточной опухоли

Fig. 8. Overall survival of patients who have had incomplete repeated cytoreductive surgery depending on the residual tumor diameter

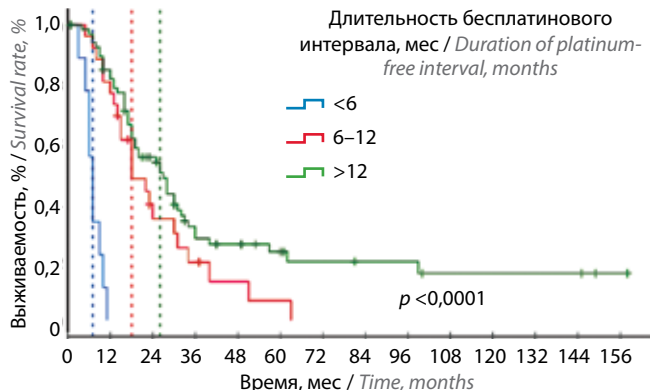


Рис. 9. Выживаемость без прогрессирования в зависимости от длительности бесплатинового интервала у пациенток с рецидивом рака яичников

Fig. 9. Progression-free survival of patients with recurrent ovarian cancer depending on the duration of platinum-free interval

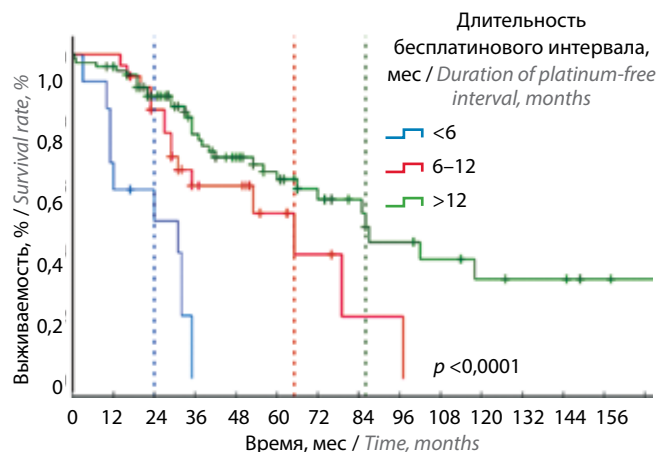


Рис. 10. Общая выживаемость в зависимости от длительности бесплатинового интервала у пациенток с рецидивом рака яичников

Fig. 10. Overall survival of patients with recurrent ovarian cancer depending on the duration of platinum-free interval

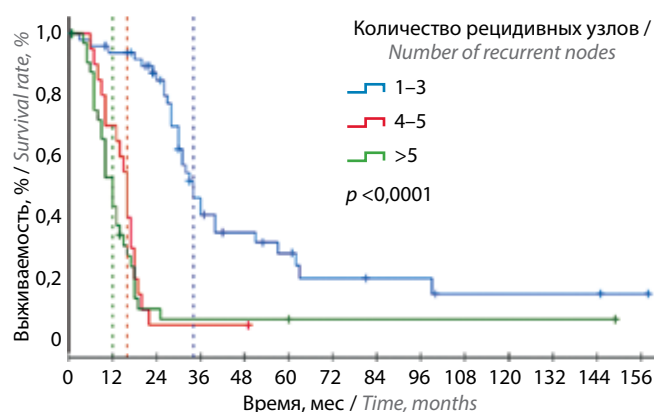


Рис. 11. Выживаемость без прогрессирования в зависимости от количества опухолевых узлов у пациенток с рецидивом рака яичников

Fig. 11. Progression-free survival of patients with recurrent ovarian cancer depending on the number of recurrent nodes

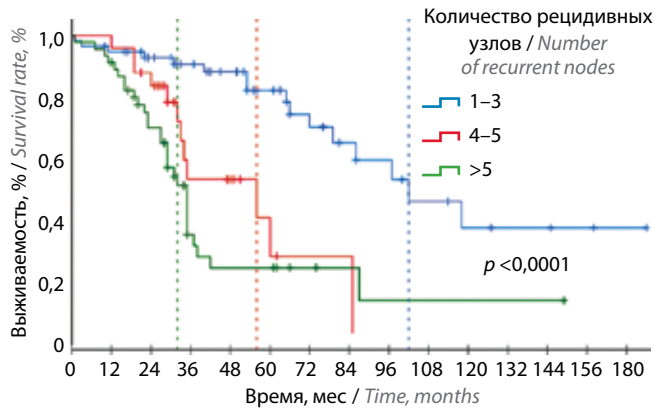


Рис. 12. Общая выживаемость в зависимости от количества опухолевых узлов у пациенток с рецидивом рака яичников

Fig. 12. Overall survival of patients with recurrent ovarian cancer depending on the number of recurrent nodes

циторедукция ($p = 0,010$; отношение рисков (ОР) 0,55; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,35–0,87), низкая степень злокачественности опухоли ($p = 0,033$; ОР 0,54; 95 % ДИ 0,31–0,95), платиночувствительный тип рецидива ($p < 0,0001$; ОР 0,08; 95 % ДИ 0,03–0,18), удовлетворительный общий статус по шкале ECOG (0–1 балл) на момент рецидива ($p = 0,002$; ОР 0,24; 95 % ДИ 0,10–0,59), отсутствие маркерного рецидива РЯ (уровень СА-125 в пределах референсных значений при выявлении опухолевого рецидива РЯ) ($p = 0,002$; ОР 0,36; 95 % ДИ 0,19–0,68), отсутствие асцита ($p = 0,002$; ОР 0,31; 95 % ДИ 0,16–0,65), изолированный рецидив в ЛУ ($p < 0,0001$; ОР 0,40; 95 % ДИ 0,26–0,63), полная повторная циторедукция ($p < 0,0001$; ОР 0,07; 95 % ДИ 0,03–0,14), выполнение лимфодиссекции ($p < 0,0001$;

ОР 0,31; 95 % ДИ 0,19–0,51) и количество рецидивных узлов < 5 ($p < 0,0001$; ОР 0,32; 95 % ДИ 0,20–0,51). Далее в рамках многофакторного анализа было изучено предиктивное значение продемонстрировавших значимость в однофакторном анализе параметров (рис. 13).

Регрессионная модель, полученная в результате выполнения многофакторного анализа, имела статистическую значимость ($\chi^2 = 143,786$; $p < 0,0001$). Как показано на рис. 13, самостоятельное благоприятное влияние на ВБП при многофакторном анализе оказали такие параметры, как низкая степень злокачественности опухоли ($p = 0,025$; ОР 0,45; 95 % ДИ 0,23–0,91), платиночувствительный тип рецидива ($p < 0,0001$; ОР 0,10; 95 % ДИ 0,04–0,23), отсутствие маркерного рецидива РЯ ($p = 0,032$; ОР 0,48; 95 % ДИ 0,24–0,94), изолированный рецидив в ЛУ ($p = 0,013$; ОР 0,51; 95 % ДИ 0,30–0,87), полная повторная циторедукция ($p < 0,0001$; ОР 0,14; 95 % ДИ 0,07–0,31) и выполнение лимфодиссекции ($p = 0,005$; ОР 0,41; 95 % ДИ 0,22–0,77).

Вторым этапом мы провели одно- и многофакторный анализы параметров, которые также, вероятно, могли оказать влияние на продолжительность жизни всех включенных в исследование 123 больных с поражением ЛУ при рецидиве РЯ.

Прогностическими факторами, оказавшими достоверное благоприятное влияние на ПЖ при однофакторном анализе, являлись I–IIIВ стадия РЯ по FIGO ($p = 0,013$; ОР 0,49; 95 % ДИ 0,28–0,86), полная первичная или интервальная циторедукция ($p = 0,002$; ОР 0,43; 95 % ДИ 0,25–0,73), низкая степень

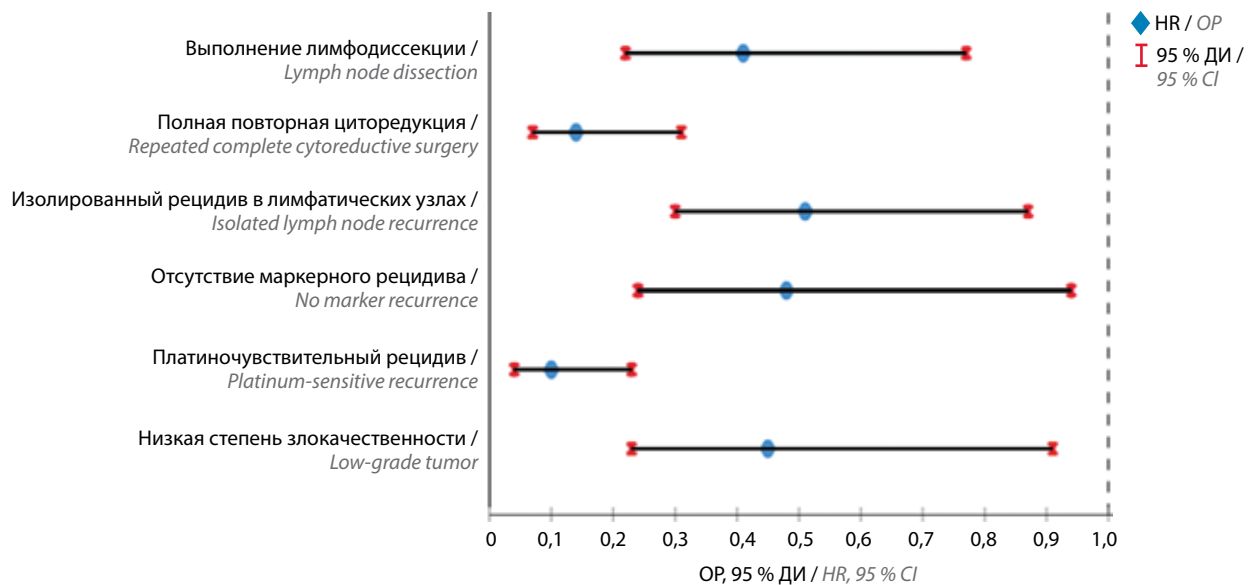


Рис. 13. Факторы, оказавшие благоприятное влияние на выживаемость без прогрессирования при многофакторном анализе у больных с поражением лимфатических узлов при рецидиве рака яичников. ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал

Fig. 13. Factors improving progression-free survival of patients with lymph node recurrence of ovarian cancer as demonstrated by multivariate analysis. HR – hazard ratio; CI – confidence interval

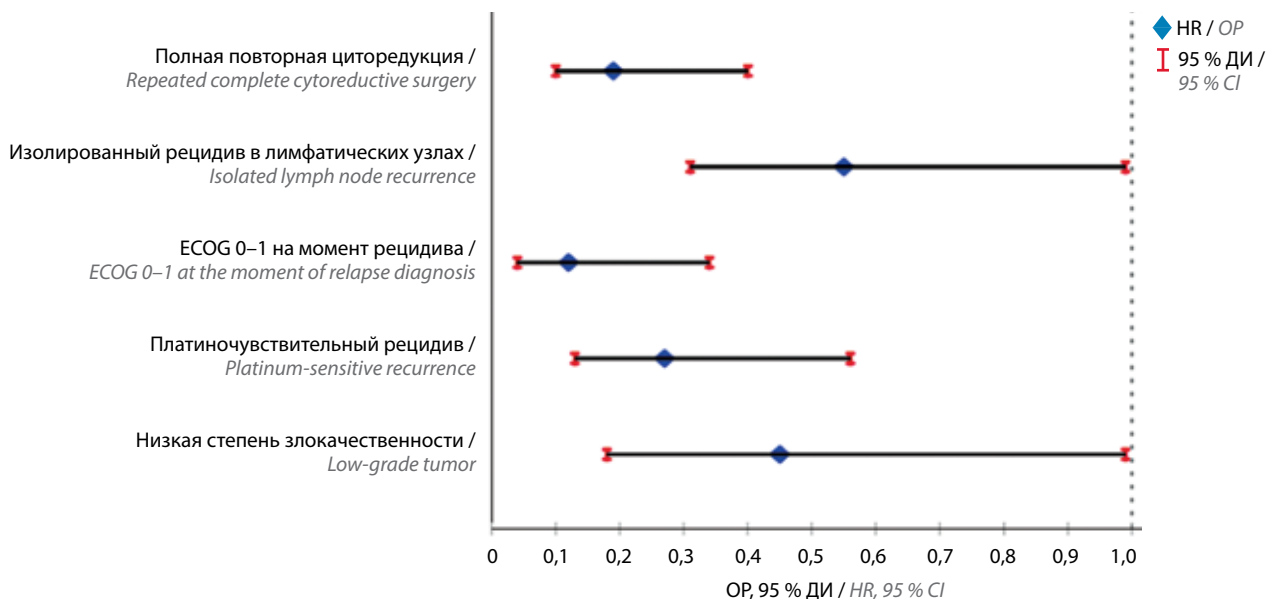


Рис. 14. Факторы, оказавшие благоприятное влияние на продолжительность жизни при многофакторном анализе у больных с поражением лимфатических узлов при рецидиве рака яичников яичников. ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал

Fig. 14. Factors improving overall survival of patients with lymph node recurrence of ovarian cancer as demonstrated by multivariate analysis. HR – hazard ratio; CI – confidence interval

злокачественности опухоли ($p = 0,010$; ОР 0,34; 95 % ДИ 0,15–0,77), платиночувствительный тип рецидива ($p < 0,0001$; ОР 0,16; 95 % ДИ 0,08–0,33), удовлетворительный общий статус по шкале ECOG (0–1 балл) на момент рецидива ($p < 0,0001$; ОР 0,07; 95 % ДИ 0,03–0,18), отсутствие асцита ($p = 0,001$; ОР 0,32; 95 % ДИ 0,16–0,64), изолированный рецидив в ЛУ ($p = 0,002$; ОР 0,44; 95 % ДИ 0,26–0,74), полная повторная циторедукция ($p < 0,0001$; ОР 0,12; 95 % ДИ 0,06–0,23), выполнение лимфодиссекции ($p = 0,001$; ОР 0,36; 95 % ДИ 0,20–0,65) и количество рецидивных узлов < 5 ($p < 0,0001$; ОР 0,31; 95 % ДИ 0,18–0,53). Затем с целью определения прямого благоприятного влияния на ПЖ перечисленные выше значимые параметры были включены в многофакторный анализ (рис. 14).

Полученная регрессионная модель была статистически значимой ($\chi^2 = 122,059$; $p < 0,0001$). Как продемонстрировано на рис. 14, самостоятельное благоприятное влияние на ПЖ при многофакторном анализе оказали следующие параметры: низкая степень злокачественности опухоли ($p = 0,037$; ОР 0,45; 95 % ДИ 0,18–0,99), платиночувствительный тип рецидива ($p < 0,0001$; ОР 0,27; 95 % ДИ 0,13–0,56), удовлетворительный общий статус по шкале ECOG (0–1 балл) на момент выявления рецидива ($p < 0,0001$; ОР 0,12; 95 % ДИ 0,04–0,34), изолированный рецидив в ЛУ ($p = 0,046$; ОР 0,55; 95 % ДИ 0,31–0,99) и полная повторная циторедукция ($p < 0,0001$; ОР 0,19; 95 % ДИ 0,10–0,40).

Обсуждение

В данном исследовании показана прямая корреляция между показателями выживаемости и длитель-

ностью бесплатинового интервала и объемом циторедуктивной операции при рецидиве РЯ. Т. Al Rawahi и соавт. в обзоре Cochrane также отметили, что преимущество хирургического лечения в выживаемости при рецидиве РЯ наблюдается только при R0 повторной циторедукции у больных с платиночувствительным рецидивом РЯ [4]. Частота полных циторедукций у пациенток с изолированным рецидивом в ЛУ в нашей работе была высокой – 86,62 %, данный показатель сопоставим с результатами других ретроспективных исследований, где частота R0-резекций варьирует от 81 до 100 % [9, 13–16]. Однако, напротив, у пациенток с сочетанным поражением ЛУ и других локализаций частота полных циторедукций составила всего лишь 53,4 %, что может быть объяснено в первую очередь отсутствием четких критериев отбора больных с высоким шансом достижения R0-циторедукции при рецидиве РЯ. В рандомизированных исследованиях III фазы DESKTOP III и SOC1/SGOG посредством использования таких прогностических моделей, как AGO score и Tian, для отбора пациенток на повторную циторедукцию показатель R0-циторедукции достиг 74,2 и 76,7 % соответственно. Еще одним немаловажным фактором, ассоциированным с выполнением полной повторной циторедукции, на наш взгляд, несомненно, является фактор хирурга, т. е. необходимость участия мультидисциплинарной бригады хирургов-онкологов в выполнении оперативного вмешательства в зависимости от распространенности опухолевого процесса при рецидиве РЯ.

Согласно результатам проведенного нами исследования, выполнение полной повторной циторедукции

в комбинации с послеоперационной системной платиносодержащей ХТ приводят к улучшению отдаленных результатов лечения. Наибольший выигрыш в отдаленных результатах лечения имели пациентки с изолированным рецидивом в ЛУ: медианы ВБП и ПЖ составили 31,0 и 97,0 мес против 18,0 и 60,0 мес у больных с сочетанным поражением ЛУ и других областей. Отдаленные результаты лечения пациенток с сочетанным рецидивом соизмеримы с данными рандомизированных работ DESKTOP III и SOC1/SGOG, где медианы ВБП и ПЖ пациенток с полной вторичной циторедукцией составили 21,2 и 19,2 мес и 60,7 и 58,1 мес соответственно.

К сожалению, в нашем исследовании не было контрольной группы пациенток, получавших только системное лекарственное лечение, для проведения сравнительного анализа отдаленных результатов и определения целесообразности хирургического вмешательства при рецидиве РЯ. Тем не менее при анализе и сопоставлении отдаленных результатов работ, посвященных только системному и комбинированному лечению (повторная циторедукция + ХТ), явно заметно преимущество в показателях выживаемости у пациенток, подвергнутых полной повторной циторедукции и послеоперационной системной ХТ, в сравнении с только консервативным лечением рецидива РЯ.

Полная повторная циторедукция достижима не во всех случаях, а пациентки с неполной циторедукцией демонстрируют значимо худшие результаты по сравнению с группой ХТ; неполная повторная циторедукция не только ухудшает прогноз, но и отсрочивает начало системного лечения, что еще раз подчеркивает важность тщательной селекции пациенток и принятия взвешенных и обдуманных решений при планировании хирургического лечения. Исходя из анализа данных, полученных в нашей работе, мы считаем, что следует отказаться от оперативного вмешательства при явной или сомнительной R0-резектабельности рецидивной опухоли, так как медиана ВБП пациенток с неполной циторедукцией составила 9,0 мес против 14,0 и 11,9 мес, а медиана ПЖ – 27,0 мес против 46,0 и 53,9 мес у пациенток, получивших только системное лекарственное лечение по поводу рецидива РЯ в рандомизированных работах DESKTOP III и SOC1/SGOG.

Проведенный нами анализ демонстрирует, что хирургия при изолированном рецидиве в ЛУ является безопасной, с минимальной кровопотерей, продолжительностью операции и коротким сроком госпитализации в сравнении с таковой при сочетанном рецидиве в ЛУ и других областях при рецидиве РЯ. Непосредственные результаты хирургического лечения пациенток с сочетанным рецидивом в ЛУ и других областях соизмеримы с данными, представленными в рандомизированных исследованиях DESKTOP III, SOC1/SGOG и других работах, посвященных хирургическому лечению рецидива РЯ.

В соответствии с данными проведенного нами анализа, выполнение оперативного вмешательства при изолированном рецидиве в ЛУ осуществимо с высоким шансом достижения полной циторедукции и низкой частотой серьезных послеоперационных осложнений. Ни одна пациентка не умерла от осложнения хирургического вмешательства по поводу изолированного рецидива РЯ в ЛУ. Полученные нами непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения больных с изолированным рецидивом в ЛУ также сопоставимы с результатами имеющихся ретроспективных исследований, посвященных изучению роли хирургического лечения при изолированном рецидиве РЯ в ЛУ [9, 13–16]. В нашем исследовании показатель 5-летней общей выживаемости в общей популяции пациенток с изолированным рецидивом в ЛУ составил 63,5 %.

Отсутствие выигрыша в выживаемости при хирургическом лечении платинорезистентного рецидива РЯ также продемонстрировано в нашей работе. Медиана ПЖ больных с платинорезистентным рецидивом РЯ составила 24,0 мес против 65,0 и 86,0 мес при длительности бесплатинового интервала 6–12 мес и >12 мес соответственно. К тому же худшие показатели ПЖ больных, прооперированных в связи с платинорефрактерным и платинорезистентным рецидивами РЯ, представлены М. Morris и соавт. [17] и М. Petrillo и соавт. [10]: медиана ПЖ составила 7,3 и 11,0 мес соответственно.

Несомненно, ограничениями нашего исследования являются его ретроспективный дизайн, отсутствие более строгих критериев включения и исключения, а также отсутствие контрольной группы пациенток, получивших только системное лекарственное лечение по поводу рецидива РЯ для проведения сравнительного анализа отдаленных результатов. Но у него есть и некоторые сильные стороны по сравнению с предыдущими исследованиями: относительно большой размер выборки и длительная медиана наблюдения в группе изолированного рецидива в ЛУ, сравнительный анализ непосредственных и отдаленных результатов хирургического лечения больных с изолированным рецидивом в ЛУ и больных с сочетанным поражением ЛУ и других локализаций при рецидиве РЯ.

Заключение

Таким образом, повторная циторедуктивная операция в комбинации с послеоперационной системной платиносодержащей ХТ при платиночувствительном рецидиве РЯ оправдана только при условии достижения полной циторедукции. Наличие остаточной опухоли любого диаметра ухудшает прогноз и нивелирует преимущество в выживаемости для хирургического лечения, что еще раз подчеркивает важность тщательной селекции больных на этапе планирования оперативного вмешательства при рецидиве РЯ. Хирургическое

лечение платинорезистентных и платинорезистентных рецидивов РЯ ухудшает прогноз и не приводит к пролонгации показателей выживаемости. Низкая степень злокачественности опухоли, платиночувствительный тип рецидива, отсутствие маркерного рецидива РЯ, изолированный рецидив в ЛУ, полная повторная циторедукция и выполнение лимфодиссекции были определены как предикторы ВВП при

многофакторном анализе. Самостоятельное благоприятное влияние на ПЖ при многофакторном анализе оказали следующие факторы: низкая степень злокачественности опухоли, платиночувствительный тип рецидива, удовлетворительный общий статус по шкале ECOG (0–1 балл) на момент выявления рецидива, изолированный рецидив в ЛУ и полная повторная циторедукция.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Тюляндин С.А., Коломиец Л.А., Морхов К.Ю. и др. Практические рекомендации по лечению рака яичников/первичного рака брюшины/рака маточных труб. Злокачественные опухоли 2020;10(3s2):188–200. [Tjulandin S.A., Kolomiets L.A., Morkhov K. Yu. et al. Treatment guideline for ovarian cancer/primary peritoneal cancer/fallopian tube cancer. Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumors 2020;10(3s2):188–200. (In Russ.)].
2. Мамажонов Х.И., Никогосян С.О., Кузнецов В.В. и др. Комбинированные и расширенные операции при поражении забрюшинных лимфатических узлов у пациенток с рецидивами рака яичников. Тазовая хирургия и онкология 2020;10(2):11–8. [Mamazhonov Kh.I., Nikogosyan S.O., Kuznetsov V.V. et al. Combination and extended surgeries for retroperitoneal lymph node lesions in patients with recurrent ovarian cancer. Tazovaya khirurgiya i onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology 2020;10(2):11–8. (In Russ.)].
3. Bristow R.E., Puri I., Chi D.S. Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: a meta-analysis. Gynecol Oncol 2009;112:256–74.
4. Al Rawahi T., Lopes A.D., Bristow R.E. et al. Surgical cytoreduction for recurrent epithelial ovarian cancer. Cochrane Database Syst Rev 2013;(2).
5. Du Bois A., Sehouli J., Vergote I. et al. Randomized phase III study to evaluate the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: Final analysis of AGO DESKTOP III/ENGOT-ov20. ASCO 2020. Abstr. 6000.
6. Zang R., Zhu J., Shi T. et al. A randomized phase III trial of secondary cytoreductive surgery in later recurrent ovarian cancer: SOC1/SGOG-OV2. ASCO 2020. Abstr. 6001.
7. Pergialiotis V., Androutsou A., Papoutsia E. et al. Survival outcomes of ovarian cancer patients treated with secondary cytoreductive surgery for isolated lymph node recurrence: A systematic review of the literature. Int J Surg 2019;69:61–6. DOI: 10.1016/j.ijso.2019.07.026.
8. Gadducci A., Cosio S., Zola P. et al. The clinical outcome of epithelial ovarian cancer patients with apparently isolated lymph node recurrence: a multicenter retrospective Italian study. Gynecol Oncol 2010;116:358–63. DOI: 10.1016/j.ygyno.2009.11.008.
9. Ferrero A., Ditto A., Giorda G. et al. Secondary cytoreductive surgery for isolated lymph node recurrence of epithelial ovarian cancer: a multicenter study. Eur J Surg Oncol 2014;40:891–8. DOI: 10.1016/j.ejso.2013.11.026.
10. Petrillo M., Fagotti A., Ferrandina G. et al. Ovarian cancer patients with localized relapse: clinical outcome and prognostic factors. Gynecol Oncol 2013;131:36–41. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.06.020.
11. Егенов О.А., Тюляндина А.С., Стилиди И.С. Хирургическое лечение больных с рецидивами рака яичников: обзор литературы. Современная онкология 2021;23(4):638–44. [Egenov O.A., Tjulandina A.S., Stilidi I.S. Surgical treatment of patients with recurrent ovarian cancer: literature review. Sovremennaya onkologiya = Current Oncology 2021;23(4):638–44. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/18151434.2021.4.201223.
12. Clavien P.A., Barkun J., de Oliveira M.L. et al. The Clavien–Dindo classification of surgical complications: five-year experience. Ann Surg 2009;250(2):187–96. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2.
13. Legge F., Petrillo M., Adamo V. et al. Epithelial ovarian cancer relapsing as isolated lymph node disease: natural history and clinical outcome. BMC Cancer 2008;8:367. DOI: 10.1186/1471-2407-8-367.
14. Fotiou S., Aliko T., Petros Z. et al. Secondary cytoreductive surgery in patients presenting with isolated nodal recurrence of epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol 2009;114:178–82. DOI: 10.1016/j.ygyno.2009.04.025.
15. Uzan C., Morice P., Rey A. et al. Outcomes after combined therapy including surgical resection in patients with epithelial ovarian cancer recurrence(s) exclusively in lymph nodes. Ann Surg Oncol 2004;11:658–64. DOI: 10.1245/ASO.2004.11.023.
16. Gallotta V., Bruno M., Concte C. et al. Salvage lymphadenectomy in recurrent ovarian cancer patients: Analysis of clinical outcome and *BRCA1/2* gene mutational status. Eur J Surg Oncol 2020;46:1327–33. DOI: 10.1016/j.ejso.2020.01.035.
17. Morris M., Gershenson D.M., Wharton J.T. et al. Secondary cytoreductive surgery for recurrent epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol 1989;34:334–8.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.А. Егенов / O.A. Egenov: <https://orcid.org/0000-0002-8681-7905>

А.С. Тюляндина / A.S. Tjulandina: <https://orcid.org/0000-0002-6104-7473>

Э.А. Сулейманов / E.A. Suleymanov: <https://orcid.org/0000-0002-5140-0245>

И.С. Стилиди / I.S. Stilidi: <https://orcid.org/0000-0002-0493-1166>

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

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

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

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

Оценка конкордантности мутационного статуса опухолевого материала и циркулирующей в крови опухолевой ДНК при колоректальном раке

Е.М. Полянская¹, М.Ю. Федянин¹⁻³, У.А. Боярских⁴, А.А. Кечин⁴, Е.А. Мороз¹, А.Н. Поляков¹, Н.Е. Кудашкин¹, Д.В. Подлужный¹, Е.А. Храпов⁴, И.П. Оскоробин⁴, Д.В. Шамовская⁴, В.А. Алиев¹, З.З. Мамедли¹, А.А. Трякин¹, М.Л. Филипенко⁴, С.А. Тюляндин¹

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

²ГБУЗ МКНЦ «Коммунарка» Департамента здравоохранения г. Москвы; Россия, 142770 Москва, ул. Сосенский стан, 8;

³ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 105203 Москва, Нижняя Первомайская ул., 70;

⁴ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук»; Россия, 630090 Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 8

Контакты: Елизавета Максимовна Полянская Lazimira@mail.ru

Введение. Для улучшения результатов лечения пациентов с колоректальным раком (КРР) необходимо изучение маркеров прогрессирования после радикального лечения и в процессе химиотерапии. В данном контексте представляет интерес изучение циркулирующей в крови опухолевой ДНК (цоДНК).

Цель исследования – оценить чувствительность разработанной тест-системы по выявлению цоДНК и конкордантность выявленных изменений генетическим альтерациям в первичной опухоли у больных КРР.

Материалы и методы. В исследование включались пациенты с морфологически верифицированным КРР I–IV стадии, проходившие лечение в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2016 по 2021 г. Выделение ДНК из блока первичной опухоли осуществлялось при помощи набора QIAamp DNA FFPE Tissue Kit (Qiagen, Германия). Перечень мутаций опухоли был определен при помощи полногеномного секвенирования (NGS). С целью обогащения NGS-библиотеки применялась мультиплексная полимеразная цепная реакция. Для секвенирования библиотек использовалась платформа MiniSeq (Illumina). Определение опухолевых специфических соматических мутаций в цоДНК из образцов плазмы крови проводилось с помощью ddPCR (цифровая капельная полимеразная цепная реакция).

Результаты. Чувствительность тест-системы по выявлению генетических нарушений в опухолевом материале составила 97,82 %, в цоДНК – 51,20 % для всех стадий заболевания и 64,5 % для метастатического КРР. Конкордантность между первичной опухолью и цоДНК для всех стадий составила 69,4 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 62,2–76,0); для I–III стадий – 65,4 % (95 % ДИ 57,1–73,1), при отдаленных метастазах – 83,8 % (95 % ДИ 69,6–92,9). Конкордантность по гену *KRAS* для всех стадий – 78,3 % (95 % ДИ 66,7–87,3), для IV стадии – 90,9 % (95 % ДИ 64,7–99,0). Конкордантность по гену *BRAF* составила 70 % (95 % ДИ 39,4–90,7), для IV стадии – 75,0 % (95 % ДИ 28,4–97,2). Показатель совпадений возрастал для всех генов по мере увеличения критерия T, был наибольшим для категории Nx.

Выводы. В работе показана высокая чувствительность тест-системы по выявлению генетических альтераций в опухолевом материале и плазме крови. Конкордантность цоДНК и тканей первичной опухоли также оказалась удовлетворительной, особенно в отношении статуса генов *KRAS* и *BRAF* при метастатическом заболевании, что позволяет рассматривать ее в качестве альтернативы классическому определению мутаций в генах в опухолевом материале.

Ключевые слова: колоректальный рак, циркулирующая опухолевая ДНК, конкордантность

Для цитирования: Полянская Е.М., Федянин М.Ю., Боярских У.А. и др. Оценка конкордантности мутационного статуса опухолевого материала и циркулирующей в крови опухолевой ДНК при колоректальном раке. Тазовая хирургия и онкология 2022;12(1):27–34. DOI: 10.17650/2686-9594-2022-12-1-27-34.

Concordance between the tumor mutational status and circulating tumor DNA in patients with colorectal cancer

E.M. Polyanskaya¹, M.Yu. Fedyanin¹⁻³, U.A. Boyarskiikh⁴, A.A. Kechin⁴, E.A. Moroz¹, A.N. Polyakov¹, N.E. Kudashkin¹, D.V. Podluzhnyi¹, E.A. Khrapov⁴, I.P. Oskorobin⁴, D.V. Shamovskaya⁴, V.A. Aliev¹, Z.Z. Mamedli¹, A.A. Tryakin¹, M.L. Filipenko⁴, S.A. Tjulandin¹

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

²Moscow Clinical Research Center "Kommunarka", Moscow Healthcare Department; 8 Sosenskiy stan St., Moscow 142770, Russia;

³N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center, Ministry of Health of Russia; 70 Nizhnyaya Pervomayskaya St., Moscow 105203, Russia;

⁴Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 8 Akademika Lavrentyeva Prospekt, Novosibirsk 630090, Russia

Contacts: Elizaveta Maksimovna Polyanskaya Lazimira@mail.ru

Background. Circulating tumor DNA (ctDNA) may act as a potential biomarker for predicting disease progression in patients with colorectal cancer (CRC), which are radically cured or receiving chemotherapy.

Objective: to evaluate the sensitivity of the investigated ctDNA detection assay and quantify the concordance of genomic alterations between ctDNA and matched primary tumor tissue of patients with CRC.

Materials and methods. We included patients with histologically confirmed stage I–IV CRC treated in N.N. Blokhin Cancer Research Center from 2016 to 2021. DNA was purified from tissue samples using QIAamp DNA formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) Tissue Kit (QIAGEN, Germany). Next-generation sequencing (NGS) technique was used to detect genetic mutations in primary tumor. ctDNA mutations were detected by droplet digital PCR.

Results. The sensitivity of platform (assay) for detecting genetic alterations in tissue samples was 97.82 %; in ctDNA – 51.20 % for all stages and 64.5 % for stage IV CRC. Across eight genes (*KRAS*, *TP53*, *APC*, *PIK3CA*, *BRAF*, *FBXW7*, *MB21D2*, and *SMAD4*) concordance between primary tumor and ctDNA was 69.4 % (95 % CI 62.2–76.0). Sensitivity for all stages is 51.2 % (95 % CI 45.8–56.6), for metastatic CRC 64.5 % (95 % CI 53.3–74.5). The concordance across all genes was 65.4 % (95 % CI 57.1–73.1) and 83.8 % (95 % CI 69.6–92.9) for stage I–III and stage IV CRC, respectively. The concordance rate between ctDNA and primary tumor tissue for *KRAS* alterations across all stages and stage IV CRC was 78.3 % (95 % CI 66.7–87.3) and 90.9 % (95 % CI 64.7–99.0), respectively. With increasing tumor stage (T), the number of matches raised across all genes with the highest number observed in Nx category.

Conclusion. The study indicates high concordance between tumor tissue and ctDNA, especially for *KRAS* and *BRAF* genes in patients with metastatic CRC, suggesting the clinical utility of ctDNA testing as a minimally invasive method and alternative to tissue biopsy.

Key words: colorectal cancer, circulating tumor DNA, concordance

For citation: Polyanskaya E.M., Fedyanin M.Yu., Boyarskikh U.A. et al. Concordance between the tumor mutational status and circulating tumor DNA in patients with colorectal cancer. *Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology* 2022;12(1):27–34. (In Russ.). DOI: 10.17650/2686-9594-2022-12-1-27-34.

Введение

По данным мировой статистики, в 2020 г. колоректальный рак (КРР) вышел на 3-е место по заболеваемости и сохранил 2-е место по смертности от злокачественных новообразований [1]. У большинства пациентов заболевание выявляется при I–III стадиях. При III и II стадиях с факторами риска рассматривается проведение адъювантной химиотерапии, однако она помогает лишь 12–18 % пациентов, т. е. более 80 % больных получают избыточное лечение [2, 3]. Таким образом, необходимо изучение маркеров высокого риска прогрессирования после проведенного радикального лечения. В данном контексте представляет интерес изучение циркулирующей в крови опухолевой ДНК (цодНК).

Циркулирующая внеклеточная ДНК (цвДНК) представляет собой сильно фрагментированную ДНК, высвобождающуюся в кровоток в результате некроза, апоптоза, а также активной секреции [4]. ЦодНК, высвобождающаяся из опухолевых клеток, представляет собой небольшую долю от цвДНК, характеризующуюся наличием специфичных для опухоли геномных изменений. ЦодНК отражает присутствующие в опухоли геномные изменения. Это позволяет проводить количественную и качественную оценку опухо-

левой нагрузки в реальном времени, используя в качестве субстрата плазму крови.

По данным литературы, доля пациентов с КРР, у которых возможно выявить цодНК, зависит от объема опухоли и составляет от 50 % у пациентов с нематастатическим заболеванием до почти 90 % у пациентов с отдаленными метастазами [5].

Вопросу оценки чувствительности и конкордантности первичной опухоли и цодНК посвящен ряд исследований. Результаты их представлены в табл. 1. Как видно из таблицы, чувствительность выявления цодНК варьирует от 60 до 100 %, а конкордантность с первичной опухолью составляет от 72 до 100 %, что могло определяться методологией определения цодНК и стадией заболевания. Таким образом, цодНК позволяет с высокой для диагностического теста частотой выявлять мутационные изменения, а их сопоставимость с изменениями в первичной опухоли позволяет заменять последний в качестве материала для мутационного анализа по определению биомаркеров эффективности таргетной терапии при метастатическом заболевании.

Совместно с коллегами из лаборатории фармакогеномики Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН была разработана

Таблица 1. Исследования, посвященные сопоставимости цоДНК и биопсии

Table 1. Studies comparing the concordance between ctDNA and biopsy

Исследование Study	Число больных, популяция Number of patients, population	Конкордантность, % Concordance, %	Чувствительность, % Sensitivity, %	Специфичность, % Specificity, %	Маркер Marker
C. Bettgowda et al., 2014 [5]	n = 230 мКРР mCRC	95 ($\kappa_{in} = 0,8; p < 0,0001$)	87,2	99,2	KRAS
D. Sefrioui et al., 2014 [6]	n = 35 мКРР mCRC	—	62	100	KRAS
A.R. Thierry et al., 2014 [7]	n = 106 мКРР mCRC	100	100	100	BRAF
		96	98	92	KRAS
J. Tie et al., 2015 [8]	n = 53 мКРР mCRC	92,3	—	—	KRAS
K.L. Spindler et al., 2015 [9]	n = 229 мКРР mCRC	85	—	—	KRAS
F. Liu et al., 2015 [10]	n = 27 мКРР mCRC	77,8	76,9	78,6	KRAS
E. Kidess-Sigal et al., 2016 [11]	n = 23 мКРР mCRC	78,2	—	—	KRAS
		73,9			BRAF
		91,3			PIK3CA
A.R. Thierry et al., 2017 [12]	n = 119 мКРР mCRC	72–74	—	—	KRAS
		87			BRAF
J. Vidal et al., 2017 [13]	n = 115 мКРР mCRC	93 %, $\kappa_{in} = 0,844$ (95 % CI 0,746–0,941)	—	—	KRAS
J. Grasselli et al., 2017 [14]	n = 146 мКРР mCRC	88,5–89,7	—	—	KRAS, BEAMing, SoC
J.B. Bachet et al., 2018 [15]	n = 412 мКРР mCRC	$\kappa = 0,71$ (95 % CI 0,64–0,77)	Точность 85,2 % (95 % CI 81,4–88,5) Ассигуау 85,2 % (95 % CI 81,4–88,5)	—	KRAS
J. Yao et al., 2018 [16]	n = 76 мКРР mCRC	81,25	—	—	KRAS, NRAS, BRAF
K. Mardinian et al., 2020 [17]	n = 433 (рак ЖКТ, легких, ГМ и МЖ) 405 НРМР, метастатический (GI cancer, lung cancer, brain cancer, breast cancer) 405 URLA, metastatic	85	—	—	KRAS
I. van't Erve et al., 2020 [18]	n = 100 мКРР mCRC	93	—	—	KRAS, NRAS, BRAF
R. Gupta et al., 2020 [19]	n = 75 мКРР mCRC	88–92	—	—	APC, TP53, KRAS, NRAS, BRAF
E. Lastraioli et al., 2020 [20]	n = 31 мКРР mCRC	85,18; $\kappa_{in} = 0,13$	—	—	KRAS
		83,33; $\kappa_{in} = 0,42$			NRAS
Y. Kagawa et al., 2021 [21]	n = 221 мКРР mCRC	91 (95 % CI 85–95)	—	—	KRAS
E.E. Dumbrava et al., 2021 [22]	n = 68 (13 – КРР) НРМР, метастатический (13 – CRC) URLA, metastatic	72 (49/68); $\kappa = 0,38$	—	—	PIK3CA

Примечание. мКРР – метастатический колоректальный рак; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ГМ – головной мозг; МЖ – молочная железа; НРМР – нерезектабельный местно-распространенный; CI – доверительный интервал; цоДНК – циркулирующая опухолевая ДНК.

Note. mCRC – metastatic colorectal cancer; GI – gastrointestinal; URLA – unresectable locally advanced; CI – confidence interval; ctDNA – circulating tumor DNA.

тест-система по выявлению цоДНК в плазме крови онкологических пациентов.

Цель исследования — оценить чувствительность данной тест-системы по выявлению цоДНК и конкордантности выявленных изменений генетическим альтерациям в первичной опухоли у больных КРР при различных стадиях заболевания.

Материалы и методы

Нами было проведено проспективное нерандомизированное одноцентровое исследование. Работа выполнена на базе НИИ клинической онкологии им. акад. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России совместно с лабораторией фармакогеномики Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН. Исследование проведено в рамках экспериментального государственного задания Минздрава России. В исследование были включены данные пациентов с морфологически верифицированным КРР с любой стадией заболевания, которые проходили лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2016 по 2021 г. Критериями исключения являлись отсутствие морфологической верификации опухоли, опухоль червеобразного отростка, опухоли тонкой кишки, метастазы опухолей других локализаций, а также отсутствие образцов крови или доступности гистологического материала первичной опухоли для выполнения генетического анализа.

С целью определения конкордантности мутационного профиля первичной опухоли и цоДНК был сформирован банк данных, включавших серийные образцы крови и блоки первичной (или метастатической) опухоли пациентов с КРР.

Забор образцов крови пациентов осуществлялся при локализованном КРР до и после хирургического лечения (на 7–10-е сутки после операции); при местно-распространенном раке прямой кишки — до проведения химиолучевой терапии и после хирургического лечения; при метастатическом раке: в случае метастазэктомий — до и после хирургического лечения (на 7–10-е сутки после операции), в случае проведения химиотерапии — до начала 1-го курса лечения, при 1-м контрольном обследовании.

Были собраны информация о клинических факторах, морфологических характеристиках опухоли и данные по лечению и наблюдению.

Образцы тканевой опухолевой ДНК выделялись из фиксированных формалином парафиновых гистологических образцов опухоли, подобранных в архиве ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, полученных в результате диагностической биопсии, при резекции первичной опухоли или при удалении метастазов для пациентов, сдавших кровь на определение цоДНК. Основным требованием к гистологическому образцу было содержание опухо-

левых клеток в количестве не менее 10 %. После выделения участков с опухолевой тканью осуществлялась нарезка материала для последующего генетического анализа. Выделение ДНК осуществлялось при помощи набора QIAamp DNA FFPE Tissue Kit (Qiagen, Германия).

Образцы крови забирали в пробирки, содержащие антикоагулянт ЭДТА. Плазму выделяли в течение 2 ч после забора крови, путем центрифугирования в течение 15 мин в ультрацентрифуге со скоростью 1200xg при комнатной температуре. Полученную плазму при помощи пипетки переносили в пробирку Eppendorf без контакта с лейкоцитарным слоем — остаточный объем плазмы в 1-й пробирке не менее 10 мм. Пробирки маркировались уникальным кодом и далее хранились при температуре -20°C . Критериями пригодности образцов плазмы для включения в дальнейший анализ были объем не менее 4 мл, отсутствие гемолиза. Минимально допустимая концентрация ДНК в образце составляла 0,6 нг/мкл.

Перечень мутаций в образцах опухолевой ДНК в гистологическом материале был определен при помощи полногеномного секвенирования тех областей ДНК, где располагаются наиболее часто встречающиеся при злокачественных опухолях соматические мутации в 50 генах (*ACVR2A*, *AKT1*, *APC*, *B2M*, *BAX*, *BMPR2*, *BRAF*, *CBFB*, *CDH1*, *CDKN2A*, *CHEK2*, *CTNNB1*, *DOCK3*, *EEF1B2*, *EGFR*, *ERBB2*, *ESR1*, *FAM39B*, *FBXW7*, *FOXA1*, *GATA3*, *GNAS*, *IRF5*, *KEAP1*, *KRAS*, *MB21D2*, *MED12*, *NFE2L2*, *NRAS*, *NRXN3*, *OR5K3*, *PGM5*, *PIK3CA*, *PRPF19*, *RHPN2*, *RNF43*, *RPL22*, *RPSAP58*, *RUNX1*, *SEMA5A*, *SF3B1*, *SMAD4*, *SPTA1*, *TCF7L2*, *TP53*, *TRIM48*, *TTK*, *U2AF1*, *VHL*, *XYLT2*). С целью обогащения NGS-библиотеки применялась мультиплексная полимеразная цепная реакция. Для выполнения секвенирования библиотек использовались платформа MiniSeq (Illumina) и набор реагентов High output. Выявленные в опухолевом материале мутации в дальнейшем мониторировались в плазме крови.

Определение опухолевоспецифичных соматических мутаций в цоДНК проводилось с помощью капельной цифровой полимеразной цепной реакции. У каждого пациента для определения цоДНК анализировалось от 1 до 5 образцов плазмы.

Найденные в исследуемых образцах с опухолевой тканью толстой кишки соматические мутации сопоставлялись с информацией из базы данных COSMIC [23], содержащей данные о частоте встречаемости и терапевтической значимости соматических мутаций.

При расчете конкордантности положительными результатами считались те, где найденные в цоДНК мутации хотя бы в 1 из образцов плазмы совпадали с мутацией, определенной в блоке. Если мутаций не было определено ни в блоке, ни в плазме, такой результат тоже считался совпадением.

Статистический анализ данных. С целью улучшения конкордантности мутационного статуса опухолевого

материала и цоДНК с 80 до 93 %, при альфе 0,01 и мощности исследования 90 %, для выполнения статистической гипотезы необходимо было сравнить первичную опухоль и цоДНК как минимум у 90 больных. Статистический анализ результатов выполнялся при помощи программ Microsoft Excel 2016 и IBM SPSS Statistics v. 26.

Результаты

Всего в базу данных была внесена информация о 556 больных (1497 образцов плазмы). Из них критериям включения соответствовали 229 образцов первичной опухоли от 211 больных – 37,9 % (в том числе от 18 пациентов по 2 образца первичной опухоли). Таким образом, для проведения дальнейшего анализа были отобраны 229 образцов тканей и 471 образец плазмы 211 пациентов. Характеристика больных представлена в табл. 2.

Таблица 2. Характеристика больных, включенных в анализ, $n = 211$

Table 2. Characteristics of patients included in the study, $n = 211$

Показатель Parameter	Значение Value
Возраст, медиана, лет Median age, years	61 (22,67–87,45) стандартное отклонение 12,01 standard deviation 12.01
Пол, n (%): Sex, n (%): женский female мужской male	103 (48,88) 108 (51,18)
Локализация, n (%): Location, n (%): правые отделы ободочной кишки right colon левые отделы ободочной кишки left colon прямая кишка rectum	59 (27,96) 84 (39,81) 68 (32,22)
Гистологический тип опухоли, n (%): Histological tumor type, n (%): аденокарцинома adenocarcinoma муцинозная аденокарцинома mucinous adenocarcinoma нейроэндокринный рак G ₃ neuroendocrine cancer G ₃	205 (97,15) 5 (2,37) 1 (0,47)
Степень дифференцировки, n (%): Tumor differentiation grade, n (%): низкая степень злокачественности (G ₁ –G ₂) low grade (G ₁ –G ₂) высокая степень злокачественности (G ₃ –G ₄) high grade (G ₃ –G ₄) неизвестно unknown	188 (89,10) 22 (10,42) 1 (0,47)

Стадия, n (%): Stage, n (%): I II III метастатические: metastatic: синхронные synchronous метакронные metachronous изолированные метастазы в легкие lung metastases only изолированные метастазы в печень liver metastases only множественные метастазы multiple metastases минимальное резидуальное заболевание после метастазэктомии minimal residual disease after metastasectomy	26 (12,32) 70 (33,18) 58 (27,49) 57 (27,01) 43/57 (75,44) 14/57 (24,56) 3/57 (5,26) 34/57 (59,65) 22/57 (38,60) 46/57 (80,70)
Оценка эффективности химиотерапии, n (%) Efficacy of chemotherapy, n (%)	11/57 (19,30)
T, n (%): 1 2 3 4 x	7 (3,32) 28 (13,27) 135 (63,98) 121 (57,35) 3 (1,42)
N, n (%): 1 2 x	60 (28,43) 35 (16,59) 10 (4,74)
Первичное лечение выполнено при заборе циркулирующей опухолевой ДНК, n (%): The patient received primary treatment at the moment of sample collection for the analysis of circulating tumor DNA, n (%): химиотерапия chemotherapy лучевая терапия radiotherapy хирургия surgery	25 (11,85) 8 (3,79) 178 (84,36)

В материале блоков с опухолевой тканью обнаружены 620 соматических мутаций в 28 генах (*ACVR2A* – 18, *AKT1* – 2, *APC* – 126, *BAX* – 7, *BMPR2* – 10, *BRAF* – 18, *CDH1* – 2, *CDKN2A* – 11, *CTNNB1* – 1, *DOCK3* – 9, *EGFR* – 4, *FBXW7* – 6, *GATA3* – 2, *IDH1* – 3, *IRF5* – 4, *KRAS* – 85, *MB21D2* – 8, *NRAS* – 5, *PGM5* – 2, *PIK3CA* – 31, *RNF43* – 10, *RPL22* – 19, *SMAD4* – 31, *SPTA1* – 1, *TCF7L2* – 4, *TP53* – 196, *TTK* – 2, *XYLT2* – 3). В 5 случаях мутаций в блоке опухолевом материале не было определено (2,18 %). Таким образом, чувствительность тест-системы для выявления мутаций в ткани первичной опухоли составила 97,82 %.

Чаще всего встречались мутации в генах *TP53* – 85 % случаев, *APC* – 55 %, *KRAS* – 37 %, *SMAD4* – 13,5 %, *PIK3CA* – 13 %, *RPL22* – 8 %, *ACVR2A* – 7,8 %, *BRAF* – 7,8 %, *NRAS* – всего 2 % случаев.

Данные по цвДНК удалось получить в 360 (из них в 28 образцах плазмы материала на определение мутаций не хватило из-за низкого покрытия NGS).

Для дальнейшего анализа цвДНК были отобраны 332 образца. Из них мутации в цвДНК были определены в 170 образцах плазмы (что является основанием для трактовки этой фракции цвДНК как цоДНК), из них в 90 образцах из 168 – до лечения и в 80 образцах из 164 – в плазме после проведенного лечения. Чувствительность для всех стадий – 51,2 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 45,8–56,6), для метастатического КРР – 64,5 % (95 % ДИ 53,3–74,5). Наибольшая чувствительность при определении цоДНК до лечения наблюдалась при Т4 (63,0 % (95 % ДИ 44,2–79,1)), Nх (87,5 % (95 % ДИ (54,6–98,6))), при низкой дифференцировке опухоли (60,0 % (95 % ДИ 35,3–81,2)) и не различалась в зависимости от проведенного на 1-м этапе лечения.

Всего в цоДНК удалось определить 126 мутаций в 8 генах: *KRAS* (47; 37,30 %), *TP53* (38; 30,16 %), *APC* (22; 17,46 %), *PIK3CA* (9; 7,14 %), *BRAF* (7; 5,55 %) и по 1 (0,79 %) – в генах *FBXW7*, *MB21D2*, *SMAD4*.

В каждом образце плазмы для выявления цоДНК определяли от 1 до 5 мутаций (среднее значение 1,37; 95 % ДИ 1,26–1,48), первоначально обнаруженных в блоке ткани первичной опухоли. Из 211 пар данные о цоДНК определены в 170 случаях. Из 170 пар конкордантность была выявлена в 118 парах. При этом 114 пар были конкордантны по хотя бы 1 мутации, при этом 11 – по 2 мутациям и 3 – по 3 мутациям. В 5 случаях мутаций не было определено ни в блоке, ни в плазме.

Рассчитанное число совпадений для мутаций во всех генах составило 69,4 % (95 % ДИ 62,2–76,0). По мере увеличения стадии конкордантность увеличивалась: для I стадии – 60,0 % (95 % ДИ 62,4–76,1), для II стадии – 65,6 % (95 % ДИ 53,1–76,6), для III стадии – 67,3 % (95 % ДИ 53,9–78,9), для IV стадии (в эту группу объединены все пациенты с метастазами на момент забора плазмы для определения цоДНК: син-

хронными и метасинхронными) – 83,8 % (95 % ДИ 69,6–92,9) ($p = 0,030$) (табл. 3). Конкордантность по всем генам для ранних стадий (I–III) составила 65,4 % (95 % ДИ 57,1–73,1).

Конкордантность по мутационному статусу гена *KRAS* составила 78,3 % (95 % ДИ 66,7–87,3): для I стадии – 71,4 % (95 % ДИ 35,2–93,5), для II стадии – 69,6 % (95 % ДИ 49,3–85,2), для III стадии – 84,2 % (95 % ДИ 63,6–95,3), для IV стадии – 90,9 % (95 % ДИ 64,7–99,0). Из 5 случаев, в которых в первичном блоке была определена мутация в гене *NRAS*, ни в одном не проводилось поиска этой мутации в цоДНК, таким образом, данных по конкордантности для этого гена не представлено.

При анализе совпадений по гену *BRAF* конкордантность для всех стадий составила 70 % (95 % ДИ 39,4–90,7). Конкордантность для всех стадий по гену *TP53* составила 71,7 % (95 % ДИ 58,7–82,4), а по *APC* – 62,9 % (95 % ДИ 46,3–77,3).

Для метастатического заболевания конкордантность по *BRAF* составила 75,0 % (95 % ДИ 28,4–97,2), по *PIK3CA* – 83,3 % (95 % ДИ 44,2–98,1), а по генам *TP53* и *APC* – 100 %.

При поиске критерия, при котором конкордантность будет наибольшей, обнаружено, что показатель совпадений возрастал для всех генов по мере увеличения критерия Т ($p = 0,041$) (конкордантность для Т4–81,5 % (95 % ДИ 64,1–92,6) против 57,1 % (95 % ДИ 23,5–86,1) для Т1). Конкордантность для *BRAF* и *APC* при Т4 была 100 %, а для *KRAS* – 88,9 % (95 % ДИ 58,6–98,5).

Величина конкордантности зависела от критерия N ($p = 0,028$): для N2 – 82,1 % (95 % ДИ 65,2–92,8) против 63,1 % при N0 (95 % ДИ 52,5–72,8). Следует отметить, что для категории Nх конкордантность была наибольшей – 87,5 % (95 % ДИ 54,6–98,6), что, по всей видимости, связано с большей распространенностью

Таблица 3. Конкордантность по всем генам в зависимости от стадии

Table 3. Concordance for all genes depending on the disease stage

Стадия Stage	Конкордантность по всем генам Concordance for all genes			
	Количество Number	Совпадение, % Concordance, %	95 % нижняя граница ДИ, % 95 % lower limit of CI, %	95 % верхняя граница ДИ, % 95 % upper limit of CI, %
I	12	60,0	38,4	78,9
II	40	65,6	53,1	76,6
III	35	67,3	53,9	78,9
IV	31	83,8	69,6	92,9
Всего Total	118	69,4	62,4	76,0

Примечание. ДИ – доверительный интервал.

Note. CI – confidence interval.

заболевания при неизвестных данных N. Для генов *BRAF* и *TP53* конкордантность при N2 была 100 %, и для всех 4 генов – *KRAS*, *BRAF*, *APC* и *TP53* – она составила 100 % при Nx. Показатель конкордантности для всех генов не был достоверно выше ($p = 0,440$) при низкодифференцированных опухолях: 69 % (95 % ДИ 61,5–75,9) при G₁₋₂ против 78,6 % (95 % ДИ 53,1–93,6) при G₃₋₄, но конкордантность для низкодифференцированных опухолей по *KRAS*, *BRAF* и *TP53* составила 100 %.

Обсуждение

По результатам нашего исследования чувствительность тест-системы по выявлению генетических нарушений в опухолевом материале составила 97,82 %, в цоДНК – 51,20 % для всех стадий заболевания и 64,5 % для метастатического КРР. Это согласуется с данными литературы, где показатель конкордантности находился в пределах от 72 до 100 % [4, 6–10, 12, 14–16, 18–20, 23], при этом во всех исследованиях анализировались данные по метастатическому КРР за исключением 2 работ [15, 20], в которых, помимо метастатического КРР, были включены данные по нерезектабельным местно-распространенным опухолям (см. табл. 1).

Исследования, посвященные сопоставимости цоДНК и биопсии, представлены выше в табл. 1.

Более низкие показатели общей конкордантности в нашем исследовании объясняются большей долей ранних стадий (I–III стадия – 154 (72,99 %) против 57 (27,01 %) метастатических). При анализе данных конкордантности только для метастатического заболевания мы получаем сопоставимые с данными литературы результаты.

В большинстве работ приводятся данные конкордантности для 1 гена, чаще это ген *KRAS*. По нашим данным, конкордантность по этому гену составила 78,3 % (95 % ДИ 66,7–87,3) для всех стадий заболева-

ния и 90,9 % (95 % ДИ 64,7–99,0) для метастатического КРР. Такие результаты согласуются с данными одного из недавних исследований, в котором изучалось соответствие статуса *RAS* между OncoBEAM и биопсией тканей у 221 пациента с метастатическим КРР, общая конкордантность составила 91 % (95 % ДИ 85–95), при этом наибольшие показатели соответствия ≥ 90 % наблюдались при изолированных метастазах в печень вне зависимости от размера очагов, с метастазами по брюшине или в легких с исходным наибольшим диаметром ≥ 20 мм [9].

При анализе нескольких генов показатели конкордантности ниже, например в исследовании R. Gupta и соавт. (2020) [19] ($n = 75$) сопоставимость по генам *APC*, *TP53*, *KRAS*, *NRAS* и *BRAF* при метастатическом КРР составляла 88–92 %. По нашим данным, конкордантность для метастатического КРР по генам *KRAS*, *TP53*, *BRAF* и *APC* (*NRAS* в нашем исследовании не анализировался для определения конкордантности) составляла 75–100 % (при этом для *BRAF* – 75 %, для *KRAS* – 90,9 %, а для *TP53* и *APC* – 100 %).

Выводы

В работе показана высокая чувствительность тест-системы по выявлению генетических альтераций в опухолевом материале и плазме крови, что позволило нам продолжить исследование для оценки прогностической роли выявления цоДНК в плазме крови после хирургического лечения при резектабельных стадиях заболевания. Конкордантность цоДНК и тканей первичной опухоли также оказалась удовлетворительной, особенно в отношении статуса генов *KRAS* и *BRAF* при метастатическом заболевании, что позволяет рассматривать ее в качестве альтернативы классическому определению мутаций в генах в опухолевом материале плазмой крови для определения биомаркеров эффективности таргетной терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Ferlay J. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *Cancer J Clin Oncol* 2021;71(3):209–24. DOI: 10.3322/caac.21660.
- Auclin E., Zaanani A., Vernerey D. et al. Subgroups and prognostication in stage III colon cancer: future perspectives for adjuvant therapy. *Ann Oncol* 2017;28(5):958–68. DOI: 10.1093/annonc/mdx030.
- André T., de Gramont A., Vernerey D. et al. Adjuvant Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin in Stage II to III Colon Cancer: Updated 10-year survival and outcomes according to *BRAF* mutation and mismatch repair status of the MOSAIC study. *J Clin Oncol* 2015;33(35):4176–87. DOI: 10.1200/JCO.2015.63.42384.
- Hu Z., Chen H., Long Y. et al. The main sources of circulating cell-free DNA: apoptosis, necrosis and active secretion. *Crit Rev Oncol Hematol* 2021;157:103166. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2020.103166.
- Bettegowda C., Sausen M., Leary R.J. et al. Detection of circulating tumor DNA in early- and late-stage human malignancies. *Sci Transl Med* 2014;6(224). DOI: 10.1126/scitranslmed.3007094.
- Sefrioui D., Vasseur N., Sesboué R. et al. Plasma cell-free DNA and fraction of circulating *KRAS* mutations as prognostic in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2014;32(3 Suppl):490. DOI: 10.1200/jco.2014.32.3_suppl.490.
- Thierry A.R., Mouliere F., El Messaoudi S. et al. Clinical validation of the detection of *KRAS* and *BRAF* mutations from circulating tumor DNA. *Nat Med* 2014;20(4):430–5. DOI: 10.1038/nm.3511.
- Tie J., Kinde I., Wang Y. et al. Circulating tumor DNA as an early marker of therapeutic response in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2015;26(8):1715–22. DOI: 10.1093/annonc/mdv177.

9. Spindler K.L.G., Pallisgaard N., Andersen R.F. et al. Circulating free DNA as biomarker and source for mutation detection in metastatic colorectal cancer. *PLoS One* 2015;10(4):e0108247. DOI: 10.1371/journal.pone.0108247.
10. Liu F., Li C., Zhao J. et al. 2185 Detection of *KRAS* mutations in plasma from patients with metastatic colorectal cancer by the next-generation sequencing. *Eur J Cancer* 2015;51:S395. DOI: 10.1016/S0959-8049(16)31105-4.
11. Kidess-Sigal E., Liu H.E., Triboulet M.M. et al. Enumeration and targeted analysis of *KRAS*, *BRAF* and *PIK3CA* mutations in CTCs captured by a label-free platform: Comparison to ctDNA and tissue in metastatic colorectal cancer. *Oncotarget* 2016;7(51):85349–64. DOI: 10.18632/oncotarget.13350.
12. Thierry A.R., El Messaoudi S., Mollevi C. et al. Clinical utility of circulating DNA analysis for rapid detection of actionable mutations to select metastatic colorectal patients for anti-EGFR treatment. *Ann Oncol* 2017;28(9):2149–59. DOI: 10.1093/annonc/mdx330.
13. Vidal J., Muinelo L., Dalmases A. et al. Plasma ctDNA *RAS* mutation analysis for the diagnosis and treatment monitoring of metastatic colorectal cancer patients. *Ann Oncol* 2017;28(6):1325–32. DOI: 10.1093/annonc/mdx125.
14. Grasselli J., Elez E., Caratù G. et al. Concordance of blood- and tumor-based detection of *RAS* mutations to guide anti-EGFR therapy in metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2017;28(6):1294–301. DOI: 10.1093/annonc/mdx112.
15. Bachet J.B., Bouché O., Taieb J. et al. *RAS* mutation analysis in circulating tumor DNA from patients with metastatic colorectal cancer: the AGEO RASANC prospective multicenter study. *Ann Oncol* 2018;29(5):1211–9. DOI: 10.1093/annonc/mdy061.
16. Yao J., Zang W., Ge Y. et al. *RAS/BRAF* circulating tumor DNA mutations as a predictor of response to first-line chemotherapy in metastatic colorectal cancer patients. *Cancer J Gastroenterol Hepatol* 2018;2018:1–10. DOI: 10.1155/2018/4248971.
17. Mardinian K., Okamura R., Kato S., Kurzrock R. Temporal and spatial effects and survival outcomes associated with concordance between tissue and blood *KRAS* alterations in the pan-cancer setting. *Int J Cancer* 2020;146(2):566–76. DOI: 10.1002/ijc.32510.
18. Van't Erve I., Greuter M.J.E., Bolhuis K. et al. Diagnostic strategies toward clinical implementation of liquid biopsy *RAS/BRAF* circulating tumor DNA analyses in patients with metastatic colorectal cancer. *J Mol Diagn* 2020;22(12):1430–7. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2020.09.002.
19. Gupta R., Othman T., Chen C. et al. Guardant360 circulating tumor DNA assay is concordant with FoundationOne next-generation sequencing in detecting actionable driver mutations in anti-EGFR Naive metastatic colorectal cancer. *Oncologist* 2020;25(3):235–43. DOI: 10.1634/theoncologist.2019-0441.
20. Lastraioli E., Antonuzzo L., Fantechi B. et al. *KRAS* and *NRAS* mutation detection in circulating DNA from patients with metastatic colorectal cancer using BEAMing assay: Concordance with standard biopsy and clinical evaluation. *Oncol Lett* 2020;21(1):15. DOI: 10.3892/ol.2020.12276.
21. Kagawa Y., Elez E., García-Foncillas J. et al. Combined analysis of concordance between liquid and tumor tissue biopsies for *RAS* mutations in colorectal cancer with a single metastasis site: The METABEAM study. *Clin Cancer Res* 2021;27(9):2515–22. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-3677.
22. Dumbrava E.E., Call S.G., Huang H.J. et al. *PIK3CA* mutations in plasma circulating tumor DNA predict survival and treatment outcomes in patients with advanced cancers. *ESMO Open* 2021;6(5):100230. DOI: 10.1016/j.esmoop.2021.100230.
23. COSMIC, the Catalogue of Somatic Mutations In Cancer, is the world's largest and most comprehensive resource for exploring the impact of somatic mutations in human cancer. Available at: <https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic>.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.Ю. Федянин / M.Yu. Fedyanin: <https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>
 А.А. Трякин / A.A. Tryakin: <https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>
 Е.М. Полянская / E.M. Polyanskaya: <https://orcid.org/0000-0001-7193-1169>
 А.Н. Поляков / A.N. Polyakov: <https://orcid.org/0000-0001-5348-5011>
 Н.Е. Кудашкин / N.E. Kudashkin: <https://orcid.org/0000-0003-0504-585X>
 Д.В. Подлужный / D.V. Podluzhnyy: <https://orcid.org/0000-0001-7375-3378>
 З.З. Мамедли / Z.Z. Mamedli: <https://orcid.org/0000-0002-9289-1247>
 С.А. Тюляндин / S.A. Tjulandin: <https://orcid.org/0000-0001-9807-2229>

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

Финансирование. Исследование проведено в рамках экспериментального государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Financing. The study was performed within the framework of the experimental state task of the Ministry of Health of Russia.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом, пациенты подписали информированное согласие перед забором крови.
Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the local ethics committee, and patients signed an informed consent prior to blood sampling.

Статья поступила: 17.02.2022. **Принята к публикации:** 16.03.2022.
Article submitted: 17.02.2022. **Accepted for publication:** 16.03.2022.

Тактика “watch and wait” (активное динамическое наблюдение) в лечении больных раком прямой кишки с клиническим полным ответом

З.А. Дудаев, Дж.Х. Худоев, З.З. Мамедли, В.А. Алиев, С.С. Гордеев, В.С. Мышляков

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

Контакты: Заурбек Алиханович Дудаев z.dudaev@ronc.ru

Введение. Современные возможности химиолучевой терапии при лечении рака прямой кишки дистальных локализаций позволяют в ряде случаев добиться полного регресса опухоли прямой кишки и пораженных лимфатических узлов. Пациентам с клиническим полным ответом возможно применение выжидательной тактики “watch and wait” как альтернативы хирургическому лечению.

Цель исследования – оценить показатели 2-летней общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования заболевания у пациентов с локализованным и местно-распространенным раком прямой кишки с полным клиническим ответом при выжидательной тактике лечения с активным динамическим наблюдением.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ результатов лечения пациентов с гистологически верифицированным впервые выявленным раком прямой кишки II–III стадий mT1–2N1–2M0, T3–4N0–2M0 на 0–10 см от анокутанной линии, mT2N0M0 на 0–5 см от анокутанной линии, у которых был констатирован клинический полный ответ на лечение после проведенной химиолучевой терапии. Основными оцениваемыми параметрами были степень регресса опухоли (TRG1–2) по шкале Mandard на основании данных магнитно-резонансной томографии органов малого таза и отсутствие пальпаторных и визуальных по данным пальцевого исследования и видеокolonоскопии признаков наличия остаточного опухолевого субстрата. Общая и безрецидивная выживаемость анализировалась методом Каплана–Мейера.

Результаты. 27 пациентов с клиническим полным ответом включены в группу “watch and wait”. По данным магнитно-резонансной томографии органов малого таза степень TRG1 наблюдалась у 5 (18,5 %) пациентов, TRG2 – у 22 (81,5 %). После проведенного лечения снижение клинической стадии T обнаружено у 21 (77,7 %) пациента. Снижение стадии N отмечено у всех 14 (100 %) больных с исходными данными о поражении регионарных лимфатических узлов. Медиана наблюдения составила 41 (25–114) мес. Прогрессирование отмечено у 2 (7,4 %) пациентов. У обоих больных по данным пальцевого исследования, видеокolonоскопии и магнитно-резонансной томографии органов малого таза был зарегистрирован продолженный рост опухоли прямой кишки, после чего сразу было выполнено радикальное хирургическое лечение. Показатели 2-летней общей и безрецидивной выживаемости составили 100 и 92,6 % соответственно.

Выводы. Выжидательная тактика “watch and wait” с активным динамическим наблюдением может быть безопасно применена в лечении пациентов с локальными и местно-распространенными формами рака средне- и нижнеампулярного отдела прямой кишки при тщательном следовании критериям включения, исключения и при условии строгого соблюдения режима наблюдения в условиях специализированных центров.

Ключевые слова: рак прямой кишки, клинический полный ответ, “watch and wait”, выжидательная тактика

Для цитирования: Дудаев З.А., Худоев Дж.Х., Мамедли З.З. и др. Тактика “watch and wait” (активное динамическое наблюдение) в лечении больных раком прямой кишки с клиническим полным ответом. Тазовая хирургия и онкология 2022;12(1):35–40. DOI: 10.17650/2686-9594-2022-12-1-35-40.

“Watch and wait” strategy (active dynamic follow-up) in the management of rectal cancer patients with a complete clinical response

Z.A. Dudaev, Dz.h. Kh. Khudoev, Z.Z. Mamedli, V.A. Aliev, S.S. Gordeev, V.S. Myshlyakov

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

Contacts: Zaurbek Alikhanovich Dudaev z.dudaev@ronc.ru

Background. Currently available chemoradiotherapy regimens for distal rectal cancer often ensure complete regression of the tumor and lymph node lesions. Therefore, patients with a complete clinical response can be managed with a “watch and wait” (WW) strategy.

Objective: to evaluate 2-year overall and progression-free survival in patients with local and locally advanced rectal cancer with a complete clinical response who were managed with the WW strategy.

Materials and methods. We performed retrospective analysis of treatment outcomes in patients with newly diagnosed, histologically verified, stage II–III, mrT1–2N1–2M0, T3–4N0–2M0 (within 0–10 cm of the anal verge), and mrT2N0M0 (within 0–5 cm of the anal verge) rectal cancer who had demonstrated complete clinical response to chemoradiotherapy. Mandard tumor regression grade (TRG1–2) (assessed using magnetic resonance imaging of the pelvis) and palpatory/visual signs of residual tumor (assessed by digital examination and colonoscopy) were the main parameters evaluated. Overall and disease-free survival was analyzed using the Kaplan–Meier method.

Results. Twenty-seven patients with a complete clinical response were assigned to the WW group. MRI scans of the pelvis demonstrated that 5 patients (18.5 %) had TRG1, whereas 22 patients (81.5 %) had TRG2. T-downstaging after therapy was observed in 21 participants (77.7 %). N-downstaging was registered in all 14 patients (100 %) with regional lymph nodes affected. Median follow-up time was 41 months (range: 25–114 months). Two individuals (7.4 %) developed progressive disease. Both of them had lengthy tumors as demonstrated by digital examination, colonoscopy, and magnetic resonance imaging; they immediately underwent radical surgery. The two-year overall and disease-free survival rates were 100 % and 92.6 %, respectively.

Conclusion. The WW strategy with active dynamic follow-up is safe for the management of patients with local and locally advanced middle and lower rectal cancer, provided that inclusion/exclusion criteria are adhered to and patients are carefully followed-up in specialized centers.

Key words: rectal cancer, complete clinical response, “watch and wait” strategy

For citation: Dudaev Z.A., Khudoerov Dzh.Kh., Mamedli Z.Z. et al. “Watch and wait” strategy (active dynamic follow-up) in the management of rectal cancer patients with a complete clinical response. *Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology* 2022;12(1):35–40. (In Russ.). DOI: 10.17650/2686-9594-2022-12-1-35-40.

Введение

Стандартом лечения локального и местно-распространенного рака прямой кишки средне- и нижнеампулярного отделов является комбинированный метод — химиолучевая терапия с последующим выполнением хирургического лечения с тотальной мезоректумэктомией, что остается общепринятым «золотым стандартом», позволяющим достичь хороших показателей безрецидивной и общей выживаемости [1, 2]. Однако в результате данного подхода каждый пациент потенциально может столкнуться с анальной инконтиненцией, нарушениями функции мочевыделительной системы, синдромом низкой передней резекции [3]. Также не стоит забывать о ранних послеоперационных осложнениях, таких как кровотечение, инфицирование послеоперационной раны и несостоятельность толстокишечного анастомоза [4]. Несомненно, любой пациент предпочел бы избежать формирования превентивной или пожизненной стомы, сохранив целостность прямой кишки и качество жизни [5]. Также важным аспектом является и послеоперационная смертность через 6 мес, которая достигает 2–8 %, а у пациентов старше 85 лет — и вовсе 30 % [3]. От 17 до 25 % пациентов с локализованным и местно-распространенным раком прямой кишки после проведенной неoadьювантной химиолучевой терапии достигают патоморфологического полного ответа (пПО) [6, 7]. Эти пациенты могли не только избежать тяжелой, а в некоторых случаях калечащей операции, но и достичь лучших показателей 5-летней безрецидивной и общей выживаемости [8].

Проблема заключается в том, что невозможно понять, что у пациента пПО, не выполнив при этом тотальную биопсию [9, 10]. Данную проблему попыталась решить команда ученых из университета Сан-Паулу под руководством А. Набр-Гама — в 2004 г. они представили данные своего проспективного исследования, в которое с 1991 по 2002 г. включили 265 пациентов, получивших пролонгированный курс химиолучевой терапии, оценка эффекта выполнена через 8 нед. Семьдесят один (28 %) пациент достиг клинического полного ответа (кПО); другими словами, после проведенного лечения остаточную опухоль нельзя было обнаружить ни по данным лучевых методов исследования, ни по данным эндоскопического и пальцевого исследований. Этим пациентам была предложена стратегия “watch and wait”, подразумевавшая отказ от хирургического лечения в пользу выжидательной тактики с активным динамическим наблюдением. Первые 2 года пациенты приходили на осмотр, подразумевавший магнитно-резонансную томографию (МРТ) органов малого таза, пальцевое исследование и колоноскопию каждые 3 мес, компьютерную томографию (КТ) брюшной полости и грудной клетки каждые 6 мес. Показатели 5-летней безрецидивной и общей выживаемости у больных, которым была предложена выжидательная тактика, составили 92 и 100 %, а у пациентов после выполнения тотальной мезоректумэктомии — 83 и 88 % соответственно [11]. Благодаря вкладу ученых из университета Сан-Паулу, онкологи по всему миру начали изучать безопасность и целесообразность имплементации выжидательной тактики

с активным динамическим наблюдением в лечение больных раком средне- и нижеампулярного отдела прямой кишки с кПО на проведенное химиолучевое лечение. Исследования в Нидерландах [12], Дании [13], США [14], Великобритании [15], Китае [16] продемонстрировали схожие результаты.

Цель исследования — оценить показатели 2-летней общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования заболевания у пациентов с локализованным и местно-распространенным раком прямой кишки с кПО при выжидательной тактике лечения с активным динамическим наблюдением.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ данных пациентов с раком средне- и нижеампулярного отделов прямой кишки, проходивших обследование и лечение в отделении онкопроктологии НИИ КО ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2012 по 2019 г. включительно. В исследование включены больные с гистологически верифицированным аденогенным раком прямой кишки $mT1-2N1-2M0$, $T3-4N0-2M0$ ($T2N0M0$ при нижеампулярной локализации опухоли), с отсутствием данных в пользу наличия активного опухолевого субстрата в прямой кишке после проведенного неoadьювантного лечения после окончания химиолучевой терапии.

Критериями исключения были возраст младше 18 лет и старше 80 лет, наличие отдаленных метастазов, первично-множественный синхронный или метакронный рак, статус по шкале ECOG >2. Диагноз местнораспространенного рака прямой кишки был установлен на основании следующих диагностических манипуляций, исследований и анализов: пальцевое ректальное исследование, ректороманоскопия, колоноскопия с биопсией, ирригоскопия при невозможности выполнения тотальной колоноскопии, МРТ органов малого таза. Для исключения наличия отдаленных метастазов пациентам назначались следующие инструментальные методы диагностики: КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием, рентгенография либо КТ органов грудной клетки, позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ, при подозрении на метастазы по данным КТ или МРТ. Для определения стадии заболевания использовалась TNM-классификация злокачественных опухолей (8-е издание, 2017 г.).

Всем пациентам проводился пролонгированный курс дистанционной конформной химиолучевой терапии в суммарной очаговой дозе 50–56 Гр на фоне приема капецитабина ($1650 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ в дни лучевой терапии) и от 2 до 6 курсов неoadьювантной полихимиотерапии по схеме CAPOX (оксалиплатин 130 мг/м^2 в 1-й день, капецитабин 2000 мг/м^2 в 1–14-й дни 21-дневного

цикла) либо капецитабин в монорежиме (2000 мг/м^2 в 1–14-й дни 21-дневного цикла).

Оценка эффекта лечения проводилась через 10–14 нед после окончания химиолучевой терапии. Проводились МРТ органов малого таза, колоноскопия, пальцевое ректальное исследование. Решение о возможности последующего включения пациентов в исследование исключительно при отсутствии данных, указывающих на наличие активного опухолевого субстрата в прямой кишке по данным всех 3 исследований; больные с кПО включались в группу пациентов “watch and wait”, к которым была применена выжидательная тактика лечения с активным динамическим наблюдением. Также проводился контроль отдаленных проявлений заболеваний при помощи КТ органов брюшной полости и грудной клетки. Контрольное обследование (пальцевое исследование, видеколоноскопия и МРТ органов малого таза) проводилось каждые 3 мес, КТ органов грудной клетки и брюшной полости — каждые 6 мес.

Для включения пациента в данную группу использовались следующие параметры:

1. Значительное уменьшение опухоли прямой кишки без признаков наличия остаточной опухолевой ткани в виде язвы до 10 мм в диаметре (рис. 1а), резидуальный фиброз в виде рубцового изменения стенки кишки (рис. 1б) или локальное утолщение стенки кишки за счет отека (рис. 1в) [17].
2. При пальцевом исследовании опухоль прямой кишки не пальпируется, отмечаются нормальная слизистая оболочка, небольшая язва или рубцовые изменения. Если пациенты не отвечали заданным параметрам, они расценивались как пациенты с клиническим неполным ответом и были исключены из анализа.
3. TRG1–2 (фиброз 75 % и более).
4. Лимфатические узлы мезоректальной клетчатки без достоверных признаков вторичных изменений, отсутствие венозных депозитов.

Для расчета отдаленных результатов лечения использовали программу IBM SPSS Statistics for Macintosh, v. 26. Показатели общей выживаемости считали со дня начала лечения до даты последнего обследования или смерти. Время до прогрессирования определяли от даты начала лечения до даты прогрессирования заболевания/смерти больного. Выживаемость анализировалась методом Каплана–Мейера.

Результаты

В исследование включено 27 пациентов (табл. 1). Медиана наблюдения составила 41 (25–114) мес. Всего было 16 мужчин и 11 женщин, медиана возраста составила 58 (31–75) лет. Все 27 пациентов (100 %) получили пролонгированный курс химиолучевой терапии в полном объеме. Также всем 27 (100 %) пациентам была проведена неoadьювантная химиотерапия,



Рис. 1. Эндоскопическая картина клинического полного ответа: а – небольшая плоская язва <1 см; б – плоский рубец; в – небольшой отек слизистой оболочки

Fig. 1. Endoscopic pattern of complete clinical response: а – small flat ulcer <1 cm; б – flat scar; в – mild mucous edema

Таблица 1. Общая характеристика пациентов в группе “watch and wait”

Table 1. Characteristics of patients from the “watch and wait” group

Показатель Parameter	Значение Value
Пол, n (%): Sex, n (%):	
мужской male	16 (59,3)
женский female	11 (40,7)
Возраст, лет Age, years	58 (31–75)
Статус ECOG до лечения, n (%): Pretreatment ECOG performance status, n (%):	
0	5 (18,5)
1	21 (77,8)
2	1 (3,7)
Локализация опухоли, n (%): Tumor location, n (%):	
нижнеампулярный отдел lower rectum	23 (85,2)
среднеампулярный отдел middle rectum	4 (14,8)
cT, n (%):	
T2	11 (40,7)
T3	15 (55,6)
T4	1 (3,7)
cN, n (%):	
–	14 (51,9)
+	13 (48,1)
Протяженность опухоли до лечения, см Pretreatment tumor length, cm	3,2 (2,1–5,5)
Расстояние от анального края, см Distance from the anal verge, cm	3 (3–7)
Режимы неoadъювантной химиотерапии, n (%): Neoadjuvant chemotherapy regimens, n (%):	
САРОХ	13 (48,1)
капецитабин в монорежиме capecitabine alone	14 (51,9)
Количество курсов химиотерапии, n: Number of chemotherapy courses, n:	
САРОХ	6 (2–6)
капецитабин в монорежиме capecitabine alone	2
Степень регресса опухоли, n (%): Tumor regression grade, n (%):	
TRG1	5 (18,5)
TRG2	22 (81,5)

13 (48,1 %) пациентам – по схеме САРОХ, медиана количества курсов химиотерапии по схеме САРОХ составила 6 (2–6), 14 пациентам проведена монокимиотерапия (51,9 %) капецитабином, все пациенты получили по 2 цикла капецитабина в монорежиме. Степень регресса опухоли была оценена по данным МРТ органов малого таза. Степень TRG1 (полный регресс) наблюдалась у 5 (18,5 %) пациентов, TRG2 (фиброз составляет >75 %) – у 22 (81,5 %) (см. табл. 1).

После проведенного лечения снижение клинической стадии Т обнаружено у 21 (77,7 %) пациента (табл. 2). Снижение стадии N отмечено у 14 (51,8 %) пациентов, у остальных 13 (48,1 %) больных стадия N не изменилась (табл. 3).

При медиане наблюдения 41 мес прогрессирование отмечено у 2 (7,4 %) пациентов. У обоих больных обнаружен продолженный рост опухоли, после чего было выполнено радикальное хирургическое вмешательство. Один пациент наблюдается 31 мес после

Таблица 2. Клиническая стадия Т до и после неoadъювантного лечения

Table 2. Clinical T stage before and after neoadjuvant treatment

mrT, n	Снижение стадии Т, n (%) T-downstaging, n (%)	ymrT0, n (%)	ymrT1, n (%)	ymrT2, n (%)
T2 11	5 (45,0)	5 (45,4)	0	6 (54,6)
T3 15	15 (100)	8 (53,3)	3 (20,0)	4 (27,7)
T4 1	1 (100)	0	0	1

Таблица 3. Клиническая стадия N до и после неoadъювантного лечения

Table 3. Clinical N stage before and after neoadjuvant treatment

mrN, n	Снижение стадии N, n (%) N-downstaging, n (%)	ymrN0, n (%)
N– 14	–	14 (100)
N+ 13	13 (100)	13 (100)

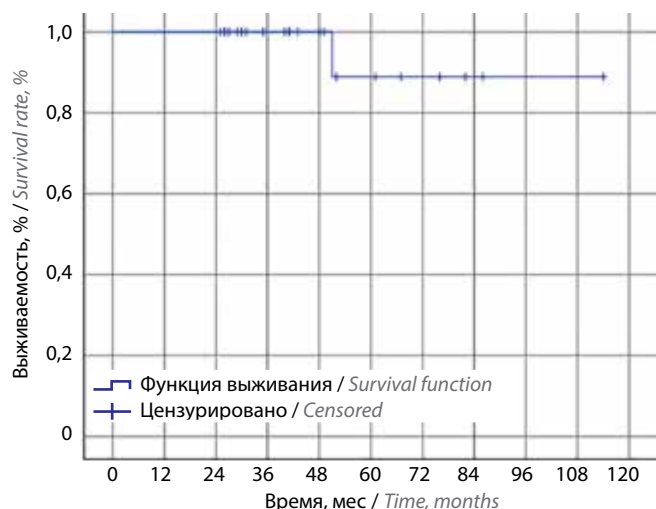


Рис. 2. Общая выживаемость

Fig. 2. Overall survival

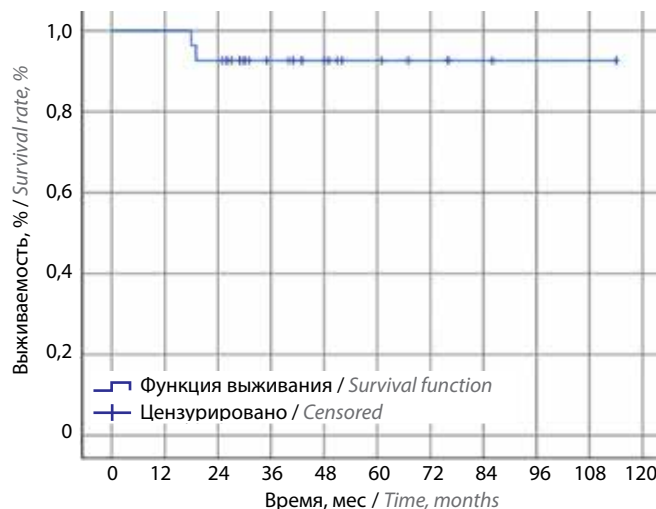


Рис. 3. Выживаемость без прогрессирования

Fig. 3. Disease-free survival

операции без признаков прогрессирования заболевания, второй пациент – 14 мес, также без признаков прогрессирования заболевания.

Показатели 2-летней общей и безрецидивной выживаемости составили 100 и 92,6 % соответственно (рис. 2, 3).

Обсуждение

В данном ретроспективном исследовании мы оценивали безопасность и целесообразность применения

выжидательной тактики лечения с активным динамическим наблюдением “watch and wait” к пациентам с локальными и местно-распространенными формами рака прямой кишки дистальных локализаций. Показатель 2-летней безрецидивной выживаемости в нашем исследовании (92,6 %) оказался сравнимым с таковым в ряде других исследований: L. M. Fernandez и соавт. (2021) – 88,1 % [18], J. Li и соавт. (2015) – 96,7 % [16], несмотря на выбор нами пациентов именно с локальными и местно-распространенными формами рака средне- и нижеампулярного отдела прямой кишки, в отличие от других исследований. Достижение таких результатов, в первую очередь, возможно благодаря строгим критериям включения и исключения, активному динамическому наблюдению за больными и строгому протоколу обследований. Одно из самых главных препятствий в анализе опубликованных исследований по теме “watch and wait” – разброс показателей: начиная с пола, возраста, данных клинкорентгенологического обследования при первичном обращении и заканчивая сроками и схемами химио- и химиолучевой терапии. Это ограничивает наши возможности в определении ряда характеристик, указывающих на предпочтительность применения выжидательной тактики у каждого конкретного пациента. Также затруднительно спрогнозировать, у какого пациента может быть кПО и какова корреляция между пПО и кПО.

Расположение опухоли является крайне важным фактором в выборе тактики лечения пациента, так как хирургическое лечение опухоли, расположенной в средне- и нижеампулярном отделе прямой кишки, зачастую требует формирования пожизненной стомы [5].

Выводы

Показатели 2-летней общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования заболевания у пациентов с локализованным и местно-распространенным раком прямой кишки с кПО при выжидательной тактике лечения с активным динамическим наблюдением при условии соблюдения четких критериев включения, исключения и протокола периодического обследования на основании наших собственных данных и данных международной литературы [14–17] позволяют говорить о безопасности использования данного подхода в условиях специализированных центров.

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

- Sauer R., Liersch T., Merkel S. et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol* 2012;30(16):1926–33. DOI: 10.1200/JCO.2011.40.1836.
- Van Gijn W., Marijnen C.A., Nagtegaal I.D. et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol* 2011;12(6):575–82. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70097-3.
- Paun B.C., Cassie S., MacLean A.R. et al. Postoperative complications following surgery for rectal cancer. *Ann Surg* 2010;251(5):807–18. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181daed4ed.
- Wiltink L.M., Chen T.Y., Nout R.A. et al. Health-related quality of life 14 years after preoperative short-term radiotherapy and total mesorectal excision for rectal cancer: report of a multicenter randomised trial. *Eur J Cancer* 2014;50(14):2390–8. DOI: 10.1016/j.ejca.2014.06.020.
- Lim L., Chao M., Shapiro J. et al. Long-term outcomes of patients with localized rectal cancer treated with chemoradiation or radiotherapy alone because of medical inoperability or patient refusal. *Dis Colon Rectum* 2007;50(12):2032–9. DOI: 10.1007/s10350-007-9062-x.
- Hartley A., Ho K.F., McConkey C., Geh J.I. Pathological complete response following pre-operative chemoradiotherapy in rectal cancer: analysis of phase II/III trials. *Br J Radiol* 2005;78(934):934–8. DOI: 10.1259/bjr/86650067.
- Kuzmichev D.V., Mamedli Z.Z., Polynovskiy A.V. et al. Neoadjuvant chemotherapy in the combination treatment for locally advanced rectal cancer: currently available options. *Colorectal Oncol* 2018;8(3):36–41. DOI: 10.17650/2220-3478-2018-8-3-36-41.
- Park I.J., You Y.N., Agarwal A. et al. Neoadjuvant treatment response as an early response indicator for patients with rectal cancer. *J Clin Oncol* 2012;30(15):1770–6. DOI: 10.1200/JCO.2011.39.7901.
- Akiyoshi T., Kobunai T., Watanabe T. Predicting the response to preoperative radiation or chemoradiation by a microarray analysis of the gene expression profiles in rectal cancer. *Surg Today* 2012;42(8):713–9. DOI: 10.1007/s00595-012-0223-8.
- Shin J.S., Tut T.G., Ho V., Lee C.S. Predictive markers of radiotherapy-induced rectal cancer regression. *J Clin Pathol* 2014;67(10):859–64. DOI: 10.1136/jclinpath-2014-202494.
- Habr-Gama A., Perez R.O., Nadalin W. 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 7–8. DOI: 10.1097/01.sla.0000141194.27992.32.
- Martens M.H., Maas M., Heijnen L.A. et al. Long-term outcome of an organ preservation program after neoadjuvant treatment for rectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2016;108(12). DOI: 10.1093/jnci/djw171.
- Appelt A.L., Ploen J., Harling H. et al. High-dose chemoradiotherapy and watchful waiting for distal rectal cancer: a prospective observational study. *Lancet Oncol* 2015;16(8):919–27. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00120-5.
- Smith R.K., Fry R.D., Mahmoud N.N., Paulson E.C. Surveillance after neoadjuvant therapy in advanced rectal cancer with complete clinical response can have comparable outcomes to total mesorectal excision. *Int J Colorectal Dis* 2015;30(6):769–74. DOI: 10.1007/s00384-015-2165-2.
- Rehnan A.G., Malcomson L., Emsley R. et al. Watch-and-wait approach versus surgical resection after chemoradiotherapy for patients with rectal cancer (the OnCoRe project): a propensity-score matched cohort analysis. *Lancet Oncol* 2016;17(2):174–83. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00467-2.
- Li J., Liu H., Yin J. et al. Wait-and-see or radical surgery for rectal cancer patients with a clinical complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy: a cohort study. *Oncotarget* 2015;6(39):42354–61. DOI: 10.18632/oncotarget.6093.
- Van der Sande M.E., Maas M., Melenhorst J. et al. Predictive value of endoscopic features for a complete response after chemoradiotherapy for rectal cancer. *Ann Surg* 2021;274(6):e541–e7. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003718.
- Fernandez L.M., Sao Juliao G.P., Figueiredo N.L. et al. Conditional recurrence-free survival of clinical complete responders managed by watch and wait after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer in the International Watch & Wait Database: a retrospective, international, multicentre registry study. *Lancet Oncol* 2021;22(1):43–50. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30557-X.

ORCID авторов / ORCID of authors

3.A. Дудаев / Z.A. Dudaev: <https://orcid.org/0000-0002-2826-6658>
 3.3. Мамедли / Z.Z. Mamedli: <https://orcid.org/0000-0002-9289-1247>
 В.А. Алиев / V.A. Aliev: <https://orcid.org/0000-0002-9611-6459>
 С.С. Гордеев / S.S. Gordeev: <https://orcid.org/0000-0002-9303-8379>

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

Финансирование. Исследование выполнено 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: 14.02.2022. **Принята к публикации:** 14.03.2022.
Article submitted: 14.02.2022. **Accepted for publication:** 14.03.2022.

Непосредственные и отдаленные результаты лечения пациентов с раком средне- и нижеампулярного отделов прямой кишки с клиническим и патоморфологическим полным ответом после комбинированной терапии

З.А. Дудаев, Дж.Х. Худоев, З.З. Мамедли, В.А. Алиев, С.С. Гордеев, З.Н. Магаррамова

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

Контакты: Заурбек Алиханович Дудаев z.dudaev@ronc.ru

Цель исследования – сравнение непосредственных и отдаленных результатов лечения пациентов с раком средне- и нижеампулярного отделов прямой кишки с клиническим и патоморфологическим полным ответом после комбинированного лечения.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ результатов лечения пациентов со злокачественными опухолями средне- и нижеампулярного отдела прямой кишки. В исследуемую группу включено 27 пациентов с клиническим полным ответом, в группу контроля – 31 пациент с патоморфологическим полным ответом (урТОНОМО), которым после проведенного неоадьювантного лечения было выполнено хирургическое лечение с тотальной мезоректумэктомией. Основными оцениваемыми параметрами были послеоперационные осложнения, частота выполнения R0-резекций, частота сохранения сфинктерного аппарата, частота 2-летней общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования заболевания.

Результаты. При медиане наблюдения 41 (25–114) мес у 2 пациентов исследуемой группы развился продолженный рост опухоли на 18-м и 19-м месяце после начала лечения, обоим пациентам было выполнено хирургическое лечение в объеме брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки. У остальных 25 (92,5 %) пациентов был сохранен сфинктерный аппарат. При медиане наблюдения 48 (24–101) мес в контрольной группе у 1 пациента диагностирован метастаз в печени через 5 мес после начала лечения, пациенту было выполнено симультанное хирургическое вмешательство в объеме низкой передней резекции прямой кишки, резекции печени; развития послеоперационных осложнений не отмечено. В группе хирургического лечения всем пациентам было выполнено радикальное хирургическое лечение (R0): 11 (35,5 %) пациентам – с формированием пожизненной стомы и 20 (64,5 %) пациентам – с формированием превентивной стомы, после чего всем 20 пациентам было выполнено восстановление непрерывности толстой кишки. Показатели 2-летней общей выживаемости в обеих группах составили 100 %. Показатель 2-летней выживаемости без прогрессирования в исследуемой группе составил 92,6 %, в контрольной группе – 96,8 % ($p = 0,473$).

Заключение. Выжидательная тактика “watch and wait” с активным динамическим наблюдением является безопасной альтернативой оперативному вмешательству у пациентов с клиническим полным ответом после неоадьювантного лечения и позволяет достичь результатов, схожих с таковыми у пациентов с патоморфологическим полным ответом.

Ключевые слова: “watch and wait”, рак прямой кишки, клинический полный ответ, патоморфологический полный ответ

Для цитирования: Дудаев З.А., Худоев Дж.Х., Мамедли З.З. и др. Непосредственные и отдаленные результаты лечения пациентов с раком средне- и нижеампулярного отделов прямой кишки с клиническим и патоморфологическим полным ответом после комбинированной терапии. Тазовая хирургия и онкология 2022;12(1):41–8. DOI: 10.17650/2686-9594-2022-12-1-41-48.

Short-term and long-term treatment outcomes in patients with lower and middle rectal cancer with complete clinical and pathomorphological response after comprehensive treatment

Z.A. Dudaev, Dz.h.Kh. Khudoerov, Z.Z. Mamedli, V.A. Aliev, S.S. Gordeev, Z.N. Magarramova

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

Contacts: Zaurbek Alikhanovich Dudaev z.dudaev@ronc.ru

Objective: to compare short-term and long-term treatment outcomes between patients with lower and middle rectal cancer with complete clinical and pathomorphological response after comprehensive treatment.

Materials and methods. We performed retrospective analysis of treatment outcomes in patients with lower and middle rectal cancer. The experimental group included 27 patients with complete clinical response, whereas the control group comprised 31 patients with complete pathomorphological response (ypTONOMO) who had undergone total mesorectal excision following neoadjuvant therapy. The main evaluated parameters included postoperative complications, proportion of R0 resections, proportion of sphincter-preserving surgeries, 2-year overall survival, and progression-free survival.

Results. At a median follow-up time of 41 months (range: 25–114 months), 2 patients from the experimental group had progressive disease registered 18 and 19 months after treatment initiation; both patients underwent abdominoperineal extirpation of the rectum. The remaining 25 patients had sphincter sparing surgeries. At a median follow-up time of 48 months (range: 24–101 months), one patient was found to have liver metastasis 5 months following treatment initiation. He underwent simultaneous surgery that included low anterior resection of the rectum and liver resection and had no postoperative complications. In the group of surgical treatment, all patients underwent radical surgeries (R0), including those with permanent stoma formation ($n = 11$; 35.5 %) or preventive stoma formation ($n = 20$; 64.5 %) with subsequent bowel repair. The 2-year overall survival rate was 100 % in both groups. The 2-year progression-free survival rate was 92.6 % in the experimental group and 96.8 % in the control group ($p = 0.473$).

Conclusion. The watch and wait strategy with active dynamic follow-up is a safe alternative to surgery in patients with complete clinical response after neoadjuvant therapy, since it ensures the results equivalent to those in patients with complete pathomorphological response.

Key words: watch and wait strategy, rectal cancer, complete clinical response, complete pathomorphological response

For citation: Dudaev Z.A., Khudoerov Dzh. Kh., Mamedli Z.Z. et al. Short-term and long-term treatment outcomes in patients with lower and middle rectal cancer with complete clinical and pathomorphological response after comprehensive treatment. Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology 2022;12(1):41–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/2686-9594-2022-12-1-41-48.

Введение

Проблема лечения пациентов со злокачественными опухолями средне- и нижеампулярного отдела прямой кишки является одной из самых обсуждаемых и исследуемых в онкологии на сегодняшний день. Небольшие опухоли при раннем раке прямой кишки зачастую удается вылечить путем локального иссечения [1, 2], но хирургическое лечение по поводу опухоли большего размера при локальном и местно-распространенном раке прямой кишки подразумевает выполнение брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки с пожизненной колостомой или низкой передней резекции с посредственными функциональными результатами [3–6]. Предоперационная химиолучевая терапия улучшает локальный контроль и является стандартным методом лечения пациентов с локализованным и местно-распространенным раком средне- и нижеампулярного отдела прямой кишки [7, 8]. Благодаря возможностям химиолучевой терапии до 15–20 % пациентов после комбинированного лечения достигают патоморфологического полного ответа (пПО) — состояния, когда при плановом гистологическом исследовании операционного материала наличия резидуальной опухоли не отмечается [9]. Вопрос о возможности безоперационного ведения этой узкой группы пациентов оставался долго без ответа и сугубо теоретическим, пока А. Nabr-Gama и соавт. [10] не сообщили о результатах исследования, где больные раком прямой кишки дистальных локализаций с клиничес-

ким полным ответом (кПО) после неoadъювантного лечения включали в группу “watch and wait” и оставляли под динамическим наблюдением без выполнения хирургического лечения. Показатели 5-летней безрецидивной и общей выживаемости у больных, которым была предложена выжидательная тактика, составили 92 и 100 %, а у пациентов после выполнения тотальной мезоректумэктомии — 83 и 88 % соответственно.

Причинами сложности в повсеместном внедрении данного подхода являются отсутствие точного способа регистрации кПО и невозможность полученных результатов в ряде других исследований [11, 12]. Таким образом, вопрос о целесообразности, безопасности и необходимости внедрения тактики “watch and wait” в арсенал современного онколога, занимающегося проблемой лечения пациентов со злокачественными опухолями средне- и нижеампулярного отдела прямой кишки, остается во многом без ответа.

Цель данного исследования — оценить возможность использования выжидательной тактики с активным динамическим наблюдением у описанных выше групп пациентов.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ результатов терапии пациентов, проходивших лечение в отделении онкопроктологии НИИ КО ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России в период с 2012

по 2019 г. по поводу злокачественных опухолей средние и нижнеампулярного отделов прямой кишки. Критериями включения в исследуемую группу являлись гистологически верифицированный аденогенный рак прямой кишки mT1–2N1–2M0, T3–4N0–2M0 (T2N0M0 при нижнеампулярной локализации опухоли), с отсутствием данных в пользу наличия активного опухолевого субстрата в прямой кишке после проведенного неоадьювантного лечения. Из исследования исключены пациенты с синхронными отдаленными метастазами, первично-множественным синхронным или метастатическим раком, со статусом ECOG выше 2. Стадирование по критериям cT, cN выполняли на основании данных магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов малого таза. Для исключения наличия отдаленных метастазов пациентам назначались следующие инструментальные методы диагностики: компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости с внутривенным контрастированием, рентгенография либо КТ органов грудной клетки, совмещенная с КТ позитронно-эмиссионная томография при подозрении на метастазы по данным КТ или МРТ. В контрольную группу включали пациентов с раком прямой кишки с пПО, которым было выполнено хирургическое лечение с тотальной мезоректумэктомией после периода реализации эффекта химиолучевой терапии.

В обеих группах пациентам проводилась химиолучевая терапия по следующей схеме: пролонгированный курс дистанционной лучевой терапии в разовой очаговой дозе 2 Гр, суммарной очаговой дозе 50–56 Гр на фоне приема капецитабина в дозе 825 мг/м² 2 раза в сутки перорально в дни лучевой терапии.

Дополнительно для включения пациентов в исследуемую группу использовались следующие параметры:

1. Значительное уменьшение опухоли прямой кишки без признаков наличия остаточной опухолевой ткани в виде язвы до 10 мм в диаметре (рис. 1), резидуальный фиброз в виде рубцового изменения стенки кишки (рис. 2) или локальное утолщение стенки кишки за счет отека (рис. 3) [13].
2. При пальцевом исследовании опухоль прямой кишки не пальпируется, отмечается нормальная слизистая оболочка, небольшая язва или рубцовые изменения. Если пациенты не отвечали заданным параметрам, они расценивались как пациенты с клиническим неполным ответом и исключались из анализа.
3. TRG1–2 (фиброз 75 % и более).
4. Лимфатические узлы мезоректальной клетчатки без достоверных признаков вторичных изменений, отсутствие венозных депозитов.

Основными оцениваемыми параметрами были послеоперационные осложнения, частота выполнения R0-резекций, частота сохранения сфинктерного аппарата, частота 2-летней общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования заболевания.

Для расчета отдаленных результатов лечения использовали программу IBM SPSS Statistics for Macintosh, v. 26. Показатели общей выживаемости считали со дня начала лечения до даты последнего обследования или смерти. Время до прогрессирования определяли от даты начала лечения до даты прогрессирования заболевания/смерти больного. Выживаемость анализировали методом Каплана–Мейера. Значимость различий относительных показателей в группах сравнения оценивали при помощи непараметрического критерия χ^2 Пирсона с поправкой на непрерывность. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В исследуемую группу включены 27 пациентов, в контрольную – 31 пациент. Группы достоверно не отличались по полу ($p = 0,559$), возрасту ($p = 0,932$), статусу ECOG ($p = 0,771$), местной распространенности опухолевого процесса ($p = 0,749$), поражению регионарных лимфатических узлов ($p = 0,329$) и степени дифференцировки опухоли ($p = 0,176$). Характеристика групп пациентов представлена в табл. 1.

В обеих группах колостомия до начала лечения не выполнялась. Курс химиолучевой терапии завершен всем пациентам в полном объеме. Перерыв в приеме капецитабина в обеих группах не отмечен. Также не отмечено перерыва в проведении лучевой терапии. Пациенты в обеих группах получали неоадьювантную химиотерапию. В исследуемой группе 13 (48,1 %) пациентов получили ее по схеме CAPOX, медиана количества курсов составила 6 (2–6); 14 (51,9 %) пациентам проведена монокимиотерапия капецитабином, все пациенты получили по 2 цикла капецитабина в монорежиме. В контрольной группе 25 (80,6 %) пациентам проведена химиотерапия по схеме CAPOX, медиана количества курсов составила 4 (2–4), 6 (19,4 %) пациентам химиотерапия до или после химиолучевой терапии не проводилась (см. табл. 1). Отмечена статистически значимая разница в степени регресса опухоли после неоадьювантного лечения по данным МРТ органов малого таза (mTRG) ($p = 0,001$) (табл. 2).

При медиане срока наблюдения 41 (25–114) мес у 2 пациентов исследуемой группы развился продолженный рост на 18-м и 19-м месяце после начала лечения, обоим пациентам было выполнено хирургическое лечение в объеме брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки с формированием пожизненной стомы ввиду крайне низкого расположения опухоли (3 см от анального края); развития послеоперационных осложнений у обоих больных не отмечено. При медиане наблюдения 48 (24–101) мес в контрольной группе у 1 пациента диагностирован метастаз в печени через 5 мес после начала лечения, пациенту было выполнено симультанное хирургическое вмешательство в объеме низкой передней резекции прямой кишки,

Таблица 1. Характеристика пациентов

Table 1. Patient characteristics

Показатель Parameter	Исследуемая группа Experimental group	Контрольная группа Control group	<i>p</i>
Число пациентов, <i>n</i> Number of patients, <i>n</i>	27	31	–
Пол, <i>n</i> (%): Sex, <i>n</i> (%): мужской male женский female	16 (59,3) 11 (40,7)	16 (51,6) 15 (48,4)	0,559
Возраст, медиана, лет Median age, years	58 (31–75)	55 (34–77)	0,932
Статус ECOG до лечения, <i>n</i> (%): Pretreatment ECOG performance status, <i>n</i> (%): 0 1 2	5 (18,5) 21 (77,8) 1 (3,7)	4 (12,9) 25 (80,6) 2 (6,5)	0,771
Локализация опухоли, <i>n</i> (%): Tumor location, <i>n</i> (%): нижеампулярный отдел lower rectum среднеампулярный отдел middle rectum	23 (85,2) 4 (14,8)	21 (67,7) 10 (32,3)	0,121
cT, <i>n</i> (%): T2 T3 T4	11 (40,7) 15 (55,6) 1 (3,7)	10 (32,3) 19 (61,3) 2 (6,5)	0,749
cN, <i>n</i> (%): – +	14 (51,9) 13 (48,1)	20 (64,5) 11 (35,5)	0,329
Степень дифференцировки опухоли, <i>n</i> (%): Tumor differentiation grade, <i>n</i> (%): высокодифференцированная well differentiated умереннодифференцированная moderately differentiated низкодифференцированная poorly differentiated	7 (25,9) 18 (66,7) 2 (7,4)	3 (9,7) 27 (87,1) 1 (3,2)	0,176
Режимы неoadъювантной химиотерапии, <i>n</i> (%): Neoadjuvant chemotherapy regimens, <i>n</i> (%): САРОХ капецитабин в монорежиме capecitabine alone	13 (48,1) 14 (51,9)	25 (80,6) –	0,001
Количество курсов ХТ, <i>n</i> : Number of CT courses, <i>n</i> : САРОХ капецитабин в монорежиме capecitabine alone	6 (2–6) 2	4 (2–4) –	0,394

резекции печени; развития послеоперационных осложнений также не отмечено.

В группе хирургического лечения всем пациентам было выполнено радикальное хирургическое лечение (R0): 11 (35,5 %) пациентам – с формированием пожизненной стомы и 20 (64,5 %) пациентам – с формированием превентивной стомы, после чего всем 20 пациентам было выполнено восстановление непрерывности толстой кишки. Распределение пациентов контрольной группы в зависимости от видов хирургического лечения представлено в табл. 3. Частота развития и характер послеоперационных осложнений в контрольной группе представлены в табл. 4.

Показатели 2-летней общей выживаемости в обеих группах составили 100 % (рис. 1). Показатель 2-летней выживаемости без прогрессирования в исследуемой группе составил 92,6 %, в контрольной – 96,8 % (рис. 2). Статистически значимой разницы в показателях 2-летней выживаемости без прогрессирования в исследуемой и контрольной группах не отмечено (*p* = 0,473).

Таблица 2. Степень регресса опухоли после неoadъювантного лечения по данным магнитно-резонансной томографии органов малого таза (mrTRG)

Table 2. Tumor regression grade after neoadjuvant treatment estimated by magnetic resonance imaging of the pelvis (mrTRG)

Степень регресса опухоли (TRG) Tumor regression grade (TRG)	Исследуемая группа Experimental group	Контрольная группа Control group	<i>p</i>
TRG1	5 (18,5)	0	0,001
TRG2	22 (81,5)	17 (54,8)	
TRG3	–	7 (22,6)	
TRG4	–	5 (16,1)	
TRG5	–	2 (6,5)	

Таблица 3. Виды хирургических вмешательств, выполненных пациентам в контрольной группе

Table 3. Types of surgeries used in the control group

Операция Surgery	Число пациентов, <i>n</i> (%) Number of patients, <i>n</i> (%)
Низкая передняя резекция прямой кишки Low anterior resection of the rectum	17 (54,8)
Трансанальная тотальная мезоректумэктомия Transanal total mesorectal excision	2 (6,5)
Брюшно-анальная резекция прямой кишки Abdominoanal resection of the rectum	3 (9,7)
Брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки Abdominoperineal extirpation of the rectum	9 (29,0)

Обсуждение

В данном исследовании мы изучали возможность использования выжидательной тактики с активным

Таблица 4. Послеоперационные осложнения в контрольной группе
Table 4. Postoperative complications in the control group

Степень осложнения по Clavien–Dindo Clavien–Dindo grade	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
I	1 (3,2)
II	3 (9,7)
III	0
IV	0

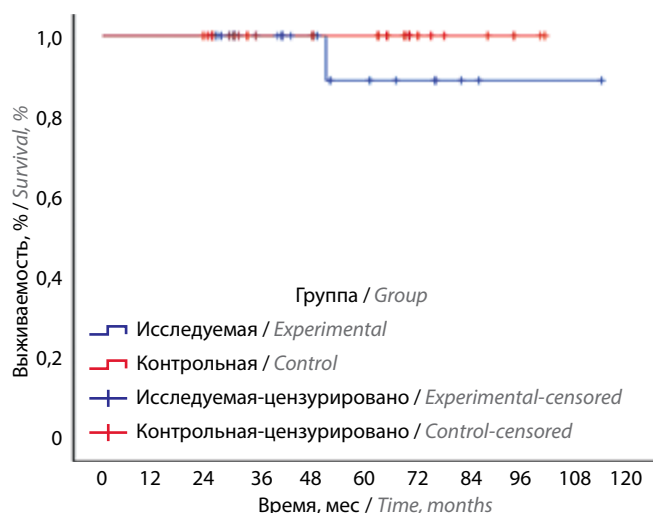


Рис. 1. Общая выживаемость

Fig. 1. Overall survival

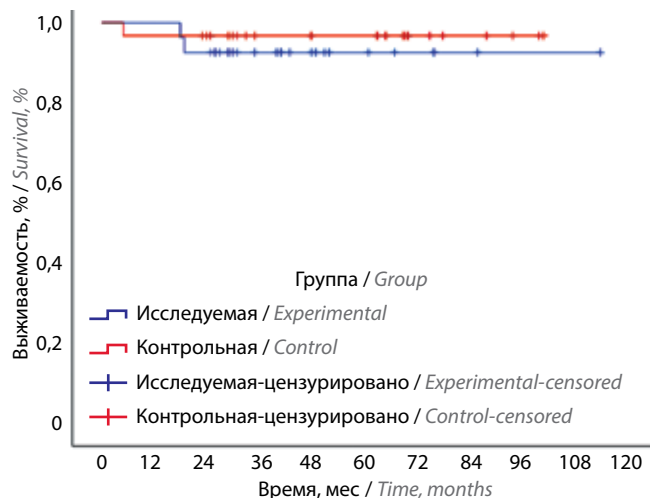


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования

Fig. 2. Disease-free survival

динамическим наблюдением в лечении пациентов с локализованным и местно-распространенным раком средне- и нижеампулярного отдела прямой кишки. Больные с кПО после неoadъювантного лечения имеют благоприятный прогноз, ввиду чего сравнение отдаленных показателей этой группы пациентов, как правило, проводится с таковыми пациентов с пПО. Статистически значимой разницы между показателями

2-летней выживаемости без прогрессирования заболевания этих групп пациентов не обнаружено ($p = 0,473$) при абсолютно идентичных показателях общей выживаемости, равняющихся 100 %. Отмечена статистически значимая разница в режимах неoadъювантной химиотерапии в группах ($p = 0,001$), но при этом не отмечено разницы в количестве курсов химиотерапевтического лечения ($p = 0,394$). Разница обусловлена тем, что пациентам в исследуемой группе изначально не предполагалось проведение консолидирующей химиотерапии, она была назначена уже после регистрации кПО с целью профилактики системного прогрессирования. Статистически значимая разница в степени регресса опухоли после неoadъювантного лечения по данным МРТ органов малого таза (mrTRG) ($p = 0,001$) свидетельствует о фундаментальной важности в принятии решения о выборе дальнейшей тактики лечения и необходимости дальнейшего изучения и совершенствования данного метода обследования с целью более прецизионного обнаружения кПО после неoadъювантного лечения.

Это исследование является первым проведенным в Российской Федерации анализом отдаленных и непосредственных результатов лечения пациентов с кПО после неoadъювантного лечения и позволяет ответить на многие вопросы о возможности и безопасности использования данного подхода в лечении данной категории больных. Ведь, несмотря на длительную – более 15 лет – историю внедрения данного подхода в практику онкологов всего мира и использование его во многих мультидисциплинарных центрах во всем мире, ранее в РФ не сообщалось о результатах лечения данной группы больных, несмотря на возможность предотвращения выполнения операции, которая даже при наилучшем исходе приведет к значительному ухудшению качества жизни пациента [6]. Объясняется это тем, что невозможно спрогнозировать возникновение кПО, а значит, невозможно и выполнение рандомизированных исследований, в результате чего для всего мирового сообщества остается только метод ретроспективного анализа данных, который предоставляет меньше доказательств причинного вывода, чем рандомизированное контролируемое исследование. В результате пациенты попадают под радар специалистов, осведомленных о стратегии “watch and wait”, случайно, а ведь возможность ее внедрения возможна только в крупных мультидисциплинарных центрах уровня ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России ввиду необходимости составления тщательно спланированного протокола обследований на год вперед для каждого больного, учета и контроля за соблюдением периодичности обследований и возможности быстрого реагирования и выполнения хирургического лечения при первых признаках продолженного роста опухоли прямой кишки. Результаты,

полученные нами в ходе данного исследования, показали, что использование стратегии “watch and wait” является безопасной альтернативой оперативному вмешательству в лечении больных с локализованным и местно-распространенным раком прямой кишки, но не тех, которые проходят лечение с целью снижения стадии и достижения кПО (“intentional watch and wait”), как больные с ранними формами рака прямой кишки дистальных локализаций, а той категории пациентов, которым по стандартам лечения показано проведение химиолучевой терапии ввиду низкого расположения и местной распространенности опухолевого процесса в прямой кишке.

Выводы

Выжидательная тактика “watch and wait” с активным динамическим наблюдением является безопасной

альтернативой оперативному вмешательству у пациентов с кПО после неoadъювантного лечения и позволяет достичь результатов, схожих с таковыми у пациентов с пПО. Но достижение таких результатов напрямую зависит от возможностей и мощностей центра, где пациент проходит лечение и дальнейшее обследование, наличия высококвалифицированных специалистов МРТ-диагностики, эндоскопистов и колопроктологов. Только при возможности тщательного отбора в соответствии с предложенными критериями включения и исключения, а также мониторинга пациента на каждом этапе лечения и обследования можно говорить о безопасности и целесообразности применения данной тактики в лечении пациентов с локализованным и местно-распространенным раком средне- и нижеампулярного отдела прямой кишки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bach S.P., Hill J., Monson J. et al. A predictive model for local recurrence after transanal endoscopic microsurgery for rectal cancer. *Br J Surg* 2009;96(3):280–90.
2. Borschitz T., Heintz A., Junginger T. The influence of histopathologic criteria on the long-term prognosis of locally excised pT1 rectal carcinomas: results of local excision (transanal endoscopic microsurgery) and immediate reoperation. *Dis Colon Rectum* 2006;49(10):1492–506;discussion 1500–5.
3. Anderin C., Martling A., Hellborg H. et al. A population-based study on outcome in relation to the type of resection in low rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2010;53(5):753–60.
4. Bregendahl S., Emmertsen K., Lous J., Laurberget S. Bowel dysfunction after low anterior resection with and without neoadjuvant therapy for rectal cancer: a population-based cross-sectional study. *Colorectal Dis* 2013;15(9):1130–9.
5. Fazio V.W., Zutshi M., Remzi F. et al. A randomized multicenter trial to compare long-term functional outcome, quality of life, and complications of surgical procedures for low rectal cancers. *Ann Surg* 2007;246(3):481–8;discussion 488–90.
6. Guren M.G., Eriksen M., Wiig J. et al. Quality of life and functional outcome following anterior or abdominoperineal resection for rectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2005;31(7):735–42.
7. Sauer R., Liersch T., Merkel S. et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol* 2012;30(16):1926–33. DOI: 10.1200/JCO.2011.40.1836.
8. Van Gijn W., Marijnen C.A., Nagtegaal I.D. et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol* 2011;12(6):575–82. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70097-3.
9. Maas M., Nelemans P., Valentini V. et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2010;11(9):835–44.
10. Habr-Gama A., Perez R.O., Nadalin W. 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 7–8. DOI: 10.1097/01.sla.0000141194.27992.32.
11. Glynne-Jones R., Wallace M., Livingstone J.I. et al. Complete clinical response after preoperative chemoradiation in rectal cancer: is a “wait and see” policy justified? *Dis Colon Rectum* 2008;51(1):10–9;discussion 19–20.
12. O’Neill B.D., Brown G., Heald R.J. et al. Non-operative treatment after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *Lancet Oncol* 2007;8(7):625–33. DOI: 10.1016/S1470-2045(07)70202-4.
13. Van der Sande M.E., Maas M., Melenhorst J. et al. Predictive value of endoscopic features for a complete response after chemoradiotherapy for rectal cancer. *Ann Surg* 2021;274(6):e541–e7. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003718.

ORCID авторов / ORCID of authors

З.А. Дудаев / Z.A. Dudaev: <https://orcid.org/0000-0002-2826-6658>

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

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

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов 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: 14.02.2022. **Принята к публикации:** 14.03.2022.

Article submitted: 14.02.2022. **Accepted for publication:** 14.03.2022.

Стереотаксическая лучевая терапия при олигометастазах колоректального рака в печень: систематический обзор литературы

А.Н. Москаленко¹, В.К. Лядов¹⁻³, И.В. Сагайдак^{2,4}, М.В. Черных^{4,5}, Н.Н. Брицкая¹

¹ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1 Департамента здравоохранения Москвы»; Россия, 105005 Москва, Бауманская ул., 17/1;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 123242 Москва, Баррикадная ул., 2/1;

³Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 654005 Новокузнецк, проспект Строителей, 5;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23;

⁵ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; Россия, 119435 Москва, Большая Пироговская ул., 2, стр. 4

Контакты: Алексей Николаевич Москаленко mansurgkokod@gmail.com

Целью систематического обзора является обобщение мирового опыта применения стереотаксической лучевой терапии у больных с олигометастазами колоректального рака в печень.

Опубликованные научные статьи по теме были идентифицированы путем поиска в базах данных MEDLINE, PubMed, EMBASE. В обзор включены публикации, сообщающие о результатах лечения пациентов, которым проводилась стереотаксическая лучевая терапия по поводу метастатического поражения печени при колоректальном раке. В систематический обзор включены все найденные ретроспективные и проспективные исследования за последние 15 лет с участием не менее 10 больных и стандартизированной методикой лучевой терапии.

В результате поиска отобрано 20 исследований, включавших 919 больных. Проведение сравнительного анализа затрудняется тем, что все найденные работы не имеют групп контроля, при этом 16 из них являются одноцентровыми исследованиями с разнородными группами больных и режимами стереотаксической лучевой терапии. Исследователями достигнуты показатели однолетнего локального контроля 60–100 % при однолетней общей выживаемости 56–100 % и медиане общей выживаемости до 45 мес при числе клинически значимых осложнений до 10 %. С нашей точки зрения, результаты опубликованных исследований свидетельствуют о безопасности и эффективности данной методики у больных с олигометастатическим поражением печени при колоректальном раке. Стереотаксическая лучевая терапия может применяться как один из вариантов локального терапевтического воздействия при тщательном определении показаний, отборе пациентов и применении современных вариантов лучевой терапии. Необходимо проведение дальнейших рандомизированных контролируемых исследований.

Ключевые слова: стереотаксическая лучевая терапия, колоректальный рак, олигометастатическое поражение печени

Для цитирования: Москаленко А.Н., Лядов В.К., Сагайдак И.В. и др. Стереотаксическая лучевая терапия при олигометастазах колоректального рака в печень: систематический обзор литературы. Тазовая хирургия и онкология 2021;12(1):49–57. DOI: 10.17650/2686-9594-2022-12-1-49-57.

Stereotactic body radiation therapy in patients with liver oligometastases from colorectal cancer: a systematic review

A.N. Moskalenko¹, V.K. Lyadov¹⁻³, I.V. Sagaydak^{2,4}, M.V. Chernykh^{4,5}, N.N. Britskaya¹

¹City Clinical Cancer Hospital No. 1, Moscow Healthcare Department; 17/1 Baumanskaya St., Moscow 105005, Russia;

²Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia; 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 123242, Russia;

³Novokuznetsk State Medical Institute of Postgraduate Education, a branch of the Russian Medical Academy of Postgraduate Education,

Ministry of Health of Russia; 5 Stroiteley Prospekt, Novokuznetsk 654005, Russia;

⁴N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

⁵I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; 2/4 Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow 119435, Russia

Contacts: Aleksey Nikolaevich Moskalenko *mansurgkokod@gmail.com*

The purpose of the systematic review is to summarize the data regarding safety and efficacy of stereotactic body radiation therapy in patients with oligometastases of colorectal cancer to the liver.

Published scientific articles on the topic were identified by searching the databases MEDLINE, PubMed, EMBASE. The review includes publications reporting on the results of treatment of patients undergoing stereotactic radiation therapy for. The systematic review includes all retrospective and prospective studies found over the past 15 years with at least 10 patients with liver metastases of colorectal origin included and standardized methodology of radiation therapy.

We included into the review 20 studies comprising 919 patients. Comparative analysis was complicated because of the absence of control groups in all of the studies. Moreover, 16 studies were single-center with heterogeneous groups of patients and various regimens of stereotactic radiation therapy. Despite this, the researchers achieved 60–100 % rates of one-year local control, 56–100 % one-year overall survival with median overall survival up to 45 months and the number of clinically significant complications less than 10 %.

From our point of view, the results of published studies support the safety and efficacy of stereotactic radiation therapy in patients with colorectal cancer and oligometastatic liver disease. We consider stereotactic body radiation therapy to be one of the local control options in case of careful patient selection and the use of modern radiation therapy options. Further randomized controlled trials are needed.

Key words: stereotactic radiation therapy, colorectal cancer, oligometastatic liver disease

For citation: Moskalenko A.N., Lyadov V.K., Sagaydak I.V. et al. Stereotactic body radiation therapy in patients with liver oligometastases from colorectal cancer: a systematic review. *Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology* 2021;12(1):49–57. (In Russ.). DOI: 10.17650/2686-9594-2022-12-1-49-57.

Для колоректального рака характерно метастатическое поражение печени, реже наблюдаются поражение легких и карциноматоз брюшины. Синхронные отдаленные метастазы проявляются у четверти пациентов, метастазы вторичное поражение отмечается как минимум у половины больных, оперированных по поводу местно-распространенного рака [1, 2].

Комбинированное лечение – радикальная резекция печени в сочетании с системным противоопухолевым лечением – позволяет достичь 5-летней общей выживаемости (ОВ) более чем у 40 % пациентов, однако лишь у 10–25 % пациентов метастазы в печени первично резектабельны [3–5].

В последние годы наряду с традиционными хирургическими подходами активно развиваются различные варианты локального воздействия на олигометастазы, одним из которых является стереотаксическая лучевая терапия (stereotactic body radiation therapy, SBRT). В соответствии с предложенной в 2020 г. унифицированной классификацией олигометастазов Европейского общества лучевой терапии и онкологии (ESTRO) и Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC) [6] больным с единичными метастатическими очагами в печени возможно проведение прицельного воздействия на них (в том числе с помощью стереотаксической лучевой терапии) с целью обеспечения локального контроля (ЛК) за опухолью и увеличения ОВ больных.

Анализ эффективности SBRT у пациентов с олигометастазами рака толстой кишки в печень и является предметом проведенного нами обзора литературы.

Опубликованные научные статьи по теме были идентифицированы путем поиска в базах данных MEDLINE, PubMed, EMBASE. Составлен следующий поисковый запрос: (liver metastases [All Fields] OR hepatic metastases [All Fields]) AND colorectal [All Fields] AND (stereotactic body radiation therapy [All Fields] OR stereotactic body radiotherapy [All Fields] OR SBRT [All Fields] OR SBR [All Fields]).

Поиск не был лимитирован по дате публикации, стране происхождения, языку первоисточника. Первичный поиск выполнен 02.11.2021. Для поиска дополнительных статей изучен список литературы в каждой из включенных в обзор публикаций. Заголовки и аннотации всех найденных статей оценивались на предмет соответствия теме обзора. Все потенциально соответствующие теме исследования публикации в дальнейшем изучены в полном тексте.

В систематический обзор включены все ретроспективные и проспективные исследования, сообщающие о результатах лечения пациентов, которым проводилась стереотаксическая лучевая терапия по поводу олигометастатического поражения печени при колоректальном раке за последние 15 лет с участием не менее 10 больных и стандартизированной методикой лучевой терапии.

Публикации отдельных наблюдений, тезисы докладов конференций, исследования без полного текста на английском языке в анализ не включались.

Каждая отобранная публикация была критически проанализирована. Оценивались следующие параметры:

1. Данные об исследовании: год публикации, дизайн исследования, место проведения исследования, объем выборки и период наблюдения.
2. Данные о пациентах: количество метастазов в печени, размеры очагов.
3. Данные о режиме SBRT: технология SBRT, разовая очаговая доза, суммарная очаговая доза (СОД), число фракций, частота лучевых повреждений.
4. Отдаленные результаты: однолетний ЛК, однолетняя ОВ, медиана ОВ.

На рисунке представлен алгоритм поиска исследований. При первичном поиске выявлено 526 работ, из которых после анализа аннотаций отобрано и детально изучено 56.

Из отобранных 56 работ исключено 36 исследований ввиду наличия смешанных групп по локализации первичной опухоли и отсутствию анализа результатов согласно данным гистологического исследования. Для итогового анализа отобрано 20 исследований.

В данный обзор литературы было включено 20 исследований с общим числом больных 742. Большинство исследований проведены на небольших когортах пациентов (от 10 до 104), 17 исследований были одноцентровыми, 14 – ретроспективными (табл. 1).

Критерии включения больных в изученных работах были схожи: решение мультидисциплинарного консилиума, статус по ECOG не менее 2, отсутствие неконтролируемого внепеченочного поражения, ограниченное поражение печени.

Большинство авторов включали в исследование больных, имевших не более 5 метастатических очагов, что согласовывается с представлением об олигометастатической болезни [1]. В 2 исследованиях были включены пациенты с числом метастазов до 6 [7, 10] и еще в 2 – пациенты с 1–8 очагами [16, 26]. Диаметр метастатических очагов у включенных в исследования больных составлял до 6 см в 10 из 20 исследований и еще в 4 исследованиях достигал 10 см. В 5 работах авторы указали только объемы метастатических очагов, в 1 исследовании авторы не представили информацию о размерах метастатических узлов (табл. 2).

В 13 исследованиях из 20 в анамнезе у части пациентов имелись резекция или абляция метастатических опухолей печени. В 3 исследованиях SBRT являлась первым методом локального воздействия, 4 автора не представили данных о предшествовавшем хирургическом воздействии. В 16 исследованиях из 20 авторы сообщили о предшествующем проведении полихимиотерапии с частотой от 33 до 100 % (см. табл. 2).

Ряд авторов включали в исследования больных с контролируемыми внепеченочными очагами в легких, забрюшинных лимфатических узлах или пациентов с локорегионарным рецидивом рака. Наиболее распространенным методом ЛК у этих пациентов также являлась SBRT [12–14, 16, 19, 25].

Всем больным, включенным в исследования, проводили КТ-разметку, волюмометрию печени.

Лучевая терапия проводилась в соответствии с принципами проведения SBRT, различия методологического свойства не являлись определяющими в отобранных работах. В качестве методики ограничения подвижности печени при дыхании применялась абдоминальная компрессия. В 12 исследованиях из 20 облучение проводилось в 3 фракции с разовой очаговой дозой 15–25 Гр. В исследовании Nouer и соавт. [7] лучевая терапия проводилась в 1 фракцию с дозой 45 Гр, в то время как Doi и соавт. достигали СОД 56 Гр за 8 фракций [12] (табл. 3).

Авторы отмечали гастроинтестинальную токсичность с частотой от 3 до 6 %, в исследовании Lee и соавт. отмечено наличие гастроинтестинальной токсичности у 10 % пациентов [16]. Развитие такого специфического для лучевой терапии осложнения, как радиоиндуцированная печеночная недостаточность, отмечено с частотой 2,7–10,0 %. Основным проявлением радиоиндуцированной печеночной недостаточности являлось умеренное повышение уровня печеночных ферментов без клинически значимых проявлений печеночной недостаточности. Летальности на фоне проведения лучевой терапии не было (см. табл. 3).

Исследователями достигнуты высокие показатели однолетнего ЛК (60–100 %) при однолетней ОВ от 56 до 100 % и медиане ОВ до 45 мес. Наилучшие результаты, по-видимому, связаны с тщательным отбором больных по количеству и объему метастатических очагов, а также с использованием стандартизированной методики SBRT с высокими показателями СОД (табл. 4).

Комбинированная терапия, включающая хирургическое и лекарственное лечение, является наиболее эффективным терапевтическим подходом для больных с резектабельными и потенциально резектабельными метастазами колоректального рака в печень. При наличии олигометастатического поражения печени с нерезектабельными (например, после ранее проведенной обширной резекции) метастазами или неоперабельности больного по тяжести состояния пациенту могут



Алгоритм поиска литературы
Flow chart of the literature search

Таблица 1. Характеристика исследований

Table 1. Characteristics of studies

№ No.	Авторы, ссылка Authors, reference	Страна Country	Год публикации Year of publication	Тип исследования Type of study	Точки оценки Outcome measure	Число пациентов Number of patients
1	Hoyer et al. [7]	Дания Denmark	2006	Проспективное. Многоцентровое Prospective. Multicenter	ЛК, ОБ, токсичность LC, OS, toxicity	44
2	Stintzing et al. [8]	Италия Italy	2013	Ретроспективное. Одноцентровое Retrospective. Single-center	ЛК, ОБ, токсичность LC, OS, toxicity	14
3	Ahmed et al. [9]	США USA	2016	Ретроспективное. Одноцентровое Retrospective. Single-center	ЛК, ОБ, токсичность LC, OS, toxicity	22
4	Berber et al. [10]	США USA	2013	Ретроспективное. Многоцентровое Retrospective. Multicenter	ЛК, ОБ, токсичность LC, OS, toxicity	53
5	Chang et al. [11]	США USA	2011	Ретроспективное. Многоцентровое Retrospective. Multicenter	ЛК, ОБ, токсичность LC, OS, toxicity	65
6	Doi et al. [12]	Япония Japan	2017	Ретроспективное. Одноцентровое Retrospective. Single-center	ЛК, ОБ, токсичность LC, OS, toxicity	24
7	Vernalcone et al. [13]	Италия Italy	2019	Ретроспективное. Одноцентровое Retrospective. Single-center	ЛК, ОБ, токсичность LC, OS, toxicity	38
8	Scorsetti et al. [14]	Италия Italy	2015	Проспективное. Одноцентровое Prospective. Single-center	ЛК, ОБ, токсичность LC, OS, toxicity	42
9	Van der Pool et al. [15]	Нидерланды Netherlands	2010	Проспективное. Одноцентровое Prospective. Single-center	ЛК, ОБ, токсичность LC, OS, toxicity	20
10	Lee et al. [16]	США USA	2009	Проспективное. Одноцентровое Prospective. Single-center	ЛК, ОБ, токсичность LC, OS, toxicity	49
11	Goodman et al. [17]	США USA	2016	Ретроспективное. Одноцентровое Retrospective. Single-center	ЛК, ОБ, токсичность LC, OS, toxicity	54
12	Stintzing et al. [18]	Италия Italy	2019	Проспективное. Одноцентровое Prospective. Single-center	ЛК, ОБ, токсичность LC, OS, toxicity	30
13	van de Voorde et al. [19]	Нидерланды Netherlands	2015	Ретроспективное. Одноцентровое Retrospective. Single-center	ЛК, ОБ, токсичность LC, OS, toxicity	17
14	Vautravers-Dewas et al. [20]	Франция France	2011	Ретроспективное. Одноцентровое Retrospective. Single-center	ЛК, ОБ, токсичность LC, OS, toxicity	30
15	Kim et al. [21]	Южная Корея South Korea	2016	Ретроспективное. Одноцентровое Retrospective. Single-center	3-летние ЛК, ОБ 3-year LC, OS	10
16	Lui et al. [22]	США USA	2013	Ретроспективное. Одноцентровое Retrospective. Single-center	ЛК, ОБ LC, OS	24
17	Mendez-Romero et al. [23]	Нидерланды Netherlands	2016	Ретроспективное. Одноцентровое Retrospective. Single-center	ЛК, токсичность LC, toxicity	40
18	Flamarique et al. [24]	Испания Spain	2020	Ретроспективное. Одноцентровое Retrospective. Single-center	ЛК, ОБ LC, OS	22
19	Clerici et al. [25]	Италия Italy	2020	Ретроспективное. Одноцентровое Retrospective. Single-center	ЛК, ОБ LC, OS	104
20	D'Avila Leite et al. [26]	Великобритания, США UK, USA	2019	Проспективное. Многоцентровое Prospective. Multicenter	ЛК, ОБ LC, OS	217

Примечание. ЛК – локальный контроль; ОБ – общая выживаемость.

Note. LC – local control; OS – overall survival.

Таблица 2. Характеристика пациентов

Table 2. Patient characteristics

№ No.	Авторы Authors	Число пациентов Number of patients	Количество метастазов в печени Number of livermetas- tases	Количество метастазов в печени на больного Number of liver metastases per patient	Стабильные экстрагепа- тические очаги Stable extrahepatic lesions	Размер очагов, см Size of lesions, cm	Предшествовавшее локальное воздействие Previous local treatment	Ранее проведенная ПХТ Previous PCT
1	Hoyer et al.	44	Нет данных No data	1–6	Нет None	1,0–8,8 см (медиана 3,5 см) 1.0–8.8 cm (median 3.5 cm)	Хирургия 25 % РЧА 6 % Surgery 25 % RFA 6 %	ПХТ 52 % PCT 52 %
2	Stintzing et al., 2013	14	19	1–2	Нет None	≤5 см ≤5 cm	Хирургия 57 % РЧА 14 % Химиоэмболизация 14 % Surgery 57 % RFA 14 % Chemoembolization 14 %	ПХТ 50 % PCT 50 %
3	Ahmed et al.	22	27	1–5	Нет None	0,6–6,7 см (меди- ана 2 см) 0.6–6.7 cm (median 2 cm)	Нет данных No data	Нет данных No data
4	Berber et al.	53	Нет данных No data	1–6	Нет None	—	Хирургия 38 % РЧА 22 % ТАХЭ 10 % Surgery 38 % RFA 22 % TACE 10 %	ПХТ 60 % PCT 60 %
5	Chang et al.	65	102	1–4	Нет None	≤6 см ≤6 cm	Нет None	ПХТ 73 % PCT 73 %
6	Doi et al.	24	39	1–4	Да, 5 (20,8 %) Yes, 5 (20.8 %)	≤5 см ≤5 cm	Хирургия 66,7 % Surgery 66.7 %	ПХТ 87,5 % PCT 87.5 %
7	Vernaleone et al.	38	66	1–3	Да, 31,6 % Yes, 31.6 %	≤6 см (медиана 2,8 см) ≤6 cm (median 2.8 cm)	Нет данных No data	Нет данных No data
8	Scorsetti et al.	42	52	1–3	Да, 26 % Yes, 26 %	1,1–5,4 см (меди- ана 3,5 см) 1.1–5.4 cm (median 3.5 cm)	Хирургия 40 % РЧА 9,5 % Surgery 40 % RFA 9.5 %	ПХТ 100 % PCT 100 %
9	Van der Pool et al.	20	31	1–3	Нет данных No data	≤6 см. 2,3 см ≤6 cm. 2.3 cm	SBRT 2,5 %	Нет данных No data
10	Lee et al.	49	Нет данных No data	1–8	Да, 36–53 % Yes, 36–53 %	1,2–3,090 мл (ме- диана 75,9 мл) 1.2–3.090 mL (median 75.9 mL)	Хирургия 10 % РЧА 12 % Surgery 10 % RFA 12 %	ПХТ 53 % PCT 53 %
11	Goodman et al.	54	Нет данных No data	1–3	Нет None	≤6 см ≤6 cm	Хирургия 32 % РЧА 12 % Surgery 32 % RFA 12 %	ПХТ 81 % PCT 81 %
12	Stintzing et al., 2019	30	35	1–3	Нет данных No data	3,4 см (0,7– 5,3 см) 3.4 cm (0.7– 5.3 cm)	Хирургия 57 % Surgery 57 %	ПХТ 67 % PCT 67 %
13	Van de Voorde et al.	17	Нет данных No data	1–3	Да, 21,2 % Yes, 21.2 %	22,9–758 мл 22.9–758 mL	Хирургия 30 % Surgery 30 %	ПХТ 33 % PCT 33 %

Окончание табл. 2
End of table 2

№ No.	Авторы Authors	Число пациентов Number of patients	Количество метастазов в печени Number of liver metastases	Количество метастазов в печени на больного Number of liver metastases per patient	Стабильные экстрагепатические очаги Stable extrahepatic lesions	Размер очагов, см Size of lesions, cm	Предшествовавшее локальное воздействие Previous local treatment	Ранее проведенная ПХТ Previous PCT
14	Vautravers-Dewas et al.	30	62	1–4	Нет данных No data	Медиана 3,4 см (0,7–10 см) Median 3.4 cm (0.7–10 cm)	Хирургия 51,1 % РЧА 15,6 % Surgery 51.1 % RFA 15.6 %	ПХТ 93,3 % PCT 93.3 %
15	Kim et al.	10	14	1–4	Нет None	3,4–271 см ³ 3.4–271 cm ³	Нет None	ПХТ 100 % PCT 100 %
16	Liu et al.	24	Нет данных No data	1–4	Нет None	0,2–222,4 см ³ 0.2–222.4 cm ³	Нет None	ПХТ 57 % PCT 57 %
17	Mendez-Romero et al.	40	55	1–3	Нет None	≤6 см ≤6 cm	Нет данных No data	Нет данных No data
18	Flamarique et al.	22	31	1–3	Нет None	≤7 см ≤7 cm	Хирургия 63,6 % Surgery 63.6 %	ПХТ 81,8 % PCT 81.8 %
19	Clerici et al.	104	141	1–3	Да Yes	≤6 см ≤6 cm	Хирургия 11,4 % Surgery 11.4 %	ПХТ 75,6 % PCT 75.6 %
20	D'Avila Leite et al.	217	233	1–8	Нет данных No data	21,95 см ³ 21.95 cm ³	Нет данных No data	ПХТ 77 % PCT 77 %

Примечание. РЧА – радиочастотная абляция; ПХТ – полихимиотерапия; ТАХЭ – транскатетерная артериальная химиоэмболизация; SBRT – стереотаксическая лучевая терапия.

Note. RFA – radiofrequency ablation; PCT – polychemotherapy; TACE – transcatheter arterial chemoembolization; SBRT – stereotactic body radiation therapy.

Таблица 3. Характеристика режимов лучевой терапии

Table 3. Characteristics of radiotherapy regimens

№ No.	Авторы Authors	Технология лучевой терапии Type of radiotherapy	Суммарная очаговая доза, число фракций Total focal dose, number of fractions	Количество облученных метастазов в печени Number of irradiated liver metastases	Токсичность Toxicity
1	Hoyer et al.	SBRT	45 Гр в 1 фр. 45 Gy in 1 fraction	1–6	RILD 2,7 % RILD 2.7 %
2	Stintzing et al., 2013	Cyberknife	24 Гр в 1 фр. 24 Gy in 1 fraction	1–2	Токсичности ≥III ст. не было No grade ≥III toxicity
3	Ahmed et al.	SBRT	45 Гр, 3 фр. 45 Gy in 3 fractions	1–5	Токсичности ≥III ст. не было No grade ≥III toxicity
4	Berber et al.	Cyberknife	41 Гр, 3 фр. 41 Gy in 3 fractions	1–6	Гастроинтестинальная токсичность ≥III ст. 6 % Grade ≥III gastrointestinal toxicity 6 %
5	Chang et al.	Cyberknife	18–60 Гр (1–3 фр.), медиана 42 Гр 18–60 Gy (1–3 fractions), median 42 Gy	1–4	Гастроинтестинальная токсичность ≥III ст. 3 % Grade ≥III gastrointestinal toxicity 3 %
6	Doi et al.	SBRT	56 Гр (45–72 Гр), 8 фр. 56 Gy (45–72 Gy), 8 fractions	1–4	Гастроинтестинальная токсичность ≥III ст. 4 % Grade ≥III gastrointestinal toxicity 4 %

Окончание табл. 3
End of table 3

№ No.	Авторы Authors	Технология лучевой терапии Type of radiotherapy	Суммарная очаговая доза, число фракций Total focal dose, number of fractions	Количество облученных метастазов в печени Number of irradiated liver metastases	Токсичность Toxicity
7	Vernaleone et al.	Cyberknife	37,5 Гр в 3 фр. 37.5 Gy in 3 fractions	1–3	Токсичности ≥III ст. не было No grade ≥III toxicity
8	Scorsetti et al.	SBRT	75 Гр в 3 фр. 75 Gy in 3 fractions	1–3	Токсичности ≥III ст. не было No grade ≥III toxicity
9	Van der Pool et al.	LINAC	37,5–45 Гр в 3 фр. 37.5–45 Gy in 3 fractions	1–3	RILD III ст. 10 % Grade III RILD 10 %
10	Lee et al.	SBRT	27,7–60 Гр в 6 фр. 27.7–60 Gy in 6 fractions	1–8	Гастроинтестинальная токсичность ≥III ст. 10 % Grade ≥III gastrointestinal toxicity 10 %
11	Goodman et al.	SBRT	54 Гр в 3–5 фр. 54 Gy in 3–5 fractions	1–3	Гастроинтестинальная токсичность ≥III ст. 4.9 % Grade ≥III gastrointestinal toxicity 4.9 %
12	Stintzing et al., 2019	Cyberknife	24–26 Гр в 1 фр. 24–26 Gy in 1 fraction	1–3	Токсичности ≥III ст. не было No grade ≥III toxicity
13	Van de Voorde et al.	VMAT	62–150 Гр, 3 фр. 62–150 Gy in 3 fractions	1–3	Токсичности ≥III ст. не было No grade ≥III toxicity
14	Vautravers-Dewas et al.	Cyberknife	40 Гр в 4 фр. 40 Gy in 4 fractions	1–4	Гастроинтестинальная токсичность ≥III ст. 3 % Grade ≥III gastrointestinal toxicity 3 %
15	Kim et al.	SBRT	36–51 Гр, 3 фр. 36–51 Gy in 3 fractions	1–4	Токсичности ≥III ст. не было No grade ≥III toxicity
16	Lui et al.	SBRT	24–60 Гр (1–5 фр.) 24–60 Gy (1–5 fractions)	1–4	Токсичности ≥III ст. не было No grade ≥III toxicity
17	Mendez-Romero et al.	SBRT	1 группа: 37,5 Гр, 3 фр.; 2 группа: 50,25 Гр, 3 фр. Group 1: 37.5 Gy in 3 fractions; Group 2: 50.25 Gy in 3 fractions	1–3	RILD G37,5 % G3 RILD 7.5 %
18	Flamarique et al.	VMAT	60–45 Гр в 3 фр. 60–45 Gy in 3 fractions	1–3	Гастроинтестинальная токсичность III ст. 4,5 % Grade ≥III gastrointestinal toxicity 4.5 %
19	Clerici et al.	SBRT	75 Гр в 3 фр. 75 Gy in 3 fractions	1–3	Токсичности ≥III ст. не было No grade ≥III toxicity
20	D'Avila Leite et al.	SBRT	45 Гр в 3 фр. 45 Gy in 3 fractions	1–8	Нет данных No data

Примечание. RILD – радиационная гепатотоксичность; VMAT – ротационное объемно-модулированное облучение; Cyberknife – роботизированная радиохирургическая система; фр. – фракция облучения; SBRT – стереотаксическая лучевая терапия.

Note. RILD – radiation-induced liver disease; VMAT – volumetric modulated arc therapy; Cyberknife – robotic radiosurgery device; SBRT – stereotactic body radiation therapy.

быть предложены другие виды локального лечения. Одним из таких методов является SBRT.

Результаты наибольшего по объему проспективного международного многоцентрового исследования представлены D'Avila Leite и соавт. в 2019 г. Всего было пролечено 217 больных с 233 метастазами в печени. Следует отметить, что исследование представляет собой международный регистр данных и характеризует-

ся выраженной неоднородностью группы больных ввиду большого разброса по количеству метастатических очагов в печени (1–8 очагов с медианой 1) и по интенсивности лучевой терапии (СОД 16–60 Гр с медианой 45 Гр в 1–5 фракций с медианой 3 фракции).

Результаты нашего анализа согласуются с результатами систематических обзоров и метаанализов,

Таблица 4. Отдаленные результаты лечения

Table 4. Long-term treatment outcomes

№ No.	Авторы Authors	Медиана наблюдения, мес Median follow-up, months	Медиана ОВ Median OS	Однолетняя ОВ, % One-year OS rate, %	2-летняя ОВ, % Two-year OS rate, %	Однолетний ЛК, % One-year LC rate, %	2-летний ЛК, % Two-year LC rate, %
1	Hoyer et al.	52	19,2	67	38	78	Нет данных No data
2	Stintzing et al.	16,8	Не достигнута Not reached	100	76	87	57
3	Ahmed et al.	20,5	Нет данных No data	100	73	9	59
4	Berber et al.	17	Нет данных No data	56	Нет данных No data	60	Нет данных No data
5	Chang et al.	14	13	72	38	62	45
6	Doi et al.	16	45	81,3	67,1	67,2	35,9
7	Vernaleone et al.	11,8	20,1	67,3	44,1	60,4	Нет данных No data
8	Scorsetti et al.	24	29	80	65	95	91
9	Van der Pool et al.	26	34	100	83	100	74
10	Lee et al.	10,8	17,6	63	Нет данных No data	71	Нет данных No data
11	Goodman et al.	33	33,6	95	78	93	88
12	Stintzing et al.	23,3	Нет данных No data	93,6	72	85	80
13	Van de Voorde et al.	21	29	85,4	68,8	100	Нет данных No data
14	Vautravers-Dewas et al.	14.3	17,6	94	58	90	86
15	Kim et al.	12	25	58,3	58,3	77,8	58,3
16	Lui et al.	18	25,2	81	52	86	67
17	Mendez-Romero et al. 1-я группа Mendez-Romero et al. Group 1	26	43	94	81	90	90
17	Mendez-Romero et al. 2-я группа Mendez-Romero et al. Group 2	25	35	95	69	96	74
18	Flamarique et al.	30	25	100	53	85	61
19	Clerici et al.	33	21	87	Нет данных No data	88	Нет данных No data
20	D'Avila Leite et al.	15	27	75	55	75	66

Примечание. ОВ – общая выживаемость; ЛК – локальный контроль.
Note. LC – local control; OS – overall survival.

проведенных ранее. Так, систематический обзор и метаанализ Petrelli и соавт. (2018) включал 118 исследований и 656 больных. Однолетняя ОВ составила 67 % (95 % доверительный интервал 42,1–92,2), медиана ОВ – 31,5 мес. Показатель однолетнего ЛК составил 67 % (95 % доверительный интервал 43,8–90,2), частота тяжелых осложнений (III степени и выше) – 8,5 %. Исследователями сделан вывод о достаточной эффективности SBRT и необходимости проведения рандомизированных исследований [27].

Наше исследование имеет несколько ограничений. Во-первых, мы не включили многие работы с числом пациентов <10. Также мы не посчитали возможным

проведение метаанализа представленных результатов в связи с высокой гетерогенностью исследований по показателю СОД и медиане прослеженности.

С нашей точки зрения, результаты опубликованных исследований свидетельствуют о безопасности и эффективности SBRT у больных с олигометастатическим поражением печени при колоректальном раке. SBRT может применяться как один из способов локального терапевтического воздействия при тщательном определении показаний, отборе пациентов и применении современных вариантов лучевой терапии. Необходимо проведение дальнейших рандомизированных контролируемых исследований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Van Cutsem E., Nordlinger B., Adam R. et al. European Colorectal Metastases Treatment Group. Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. *Eur J Cancer* 2006;42(14):2212–21. DOI: 10.1016/j.ejca.2006.04.012.
2. Adam R., De Gramont A., Figueras J. et al. The oncosurgery approach to managing liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Oncologist* 2012;17:1225–39.
3. Adam R., De Gramont A., Figueras J. et al. Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Cancer Treat Rev* 2015;41:729–41.
4. Gold J.S., Are C., Kornprat P. et al. Increased use of parenchymal-sparing surgery for bilateral liver metastases from colorectal cancer is associated with improved mortality without change in oncologic outcome: trends in treatment over time in 440 patients. *Ann Surg* 2008;247:109–17.
5. Nordlinger B., Van Cutsem E., Rougier P. et al. Does chemotherapy prior to liver resection increase the potential for cure in patients with metastatic colorectal cancer? A report from the European Colorectal Metastases Treatment Group. *Eur J Cancer* 2007;43:2037–45.
6. Guckenberger M., Lievens Y., Bouma A.B. et al. Characterisation and classification of oligometastatic disease: a European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendation. *Lancet Oncol* 2020;21(1):e18–e28. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30718-1.
7. Hoyer M., Roed H., Traberg Hansen A. et al. Phase II study on stereotactic body radiotherapy of colorectal metastases. *Acta Oncol* 2006;45(7):823–30. DOI: 10.1080/02841860600904854.
8. Stintzing S., Grothe A., Hendrich S. et al. Percutaneous radiofrequency ablation (RFA) or robotic radiosurgery (RRS) for salvage treatment of colorectal liver metastases. *Acta Oncol* 2013;52(5):971–7. DOI: 10.3109/0284186X.2013.766362.
9. Ahmed K.A., Caudell J.J., El-Haddad G. et al. Radiosensitivity differences between liver metastases based on primary histology suggests implications for clinical outcomes after stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95(5):1399–404. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2016.03.050.
10. Berber B., Ibarra R., Snyder L. et al. Multicentre results of stereotactic body radiotherapy for secondary liver tumours. *HPB (Oxford)* 2013;15(11):851–7. DOI: 10.1111/hpb.12044.
11. Chang D.T., Swaminath A., Kozak M. et al. Stereotactic body radiotherapy for colorectal liver metastases: a pooled analysis. *Cancer* 2011;117(17):4060–9. DOI: 10.1002/cncr.25997.
12. Doi H., Uemoto K., Suzuki O. et al. Effect of primary tumor location and tumor size on the response to radiotherapy for liver metastases from colorectal cancer. *Oncol Lett* 2017;14(1):453–60. DOI: 10.3892/ol.2017.6167.
13. Vernaleone M., Bonomo P., Di Cataldo V. et al. Robotic stereotactic radiotherapy for liver oligometastases from colorectal cancer: a single-center experience. *Radiol Med* 2019;124(9):870–6. DOI: 10.1007/s11547-019-01042-8.
14. Scorsetti M., Comito T., Tozzi A. et al. Final results of a phase II trial for stereotactic body radiation therapy for patients with inoperable liver metastases from colorectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2015;141(3):543–53. DOI: 10.1007/s00432-014-1833-x.
15. Van der Pool A.E., Mendez R.A., Wunderink W. et al. Stereotactic body radiation therapy for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2010;97(3):377–82.
16. Lee M.T., Kim J.J., Dinniwel R. et al. Phase I study of individualized stereotactic body radiotherapy of liver metastases. *J Clin Oncol* 2009;27(10):1585–91. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.0600.
17. Goodman B.D., Mannina E.M., Althouse S.K. et al. Long-term safety and efficacy of stereotactic body radiation therapy for hepatic oligometastases. *Pract Radiat Oncol* 2016;6(2):86–95. DOI: 10.1016/j.prro.2015.10.011.
18. Stintzing S., Einem J.V., Fueweger C. et al. Long-term survival in patients treated with a robotic radiosurgical device for liver metastases. *Cancer Res Treat* 2019; 51(1):187–93. DOI: 10.4143/crt.2017.594.
19. Van De Voorde L., Vanneste B., Houben R. et al. Image-guided stereotactic ablative radiotherapy for the liver: a safe and effective treatment. *Eur J Surg Oncol* 2015;41(2):249–56. DOI: 10.1016/j.ejso.2014.10.053.
20. Vautravers-Dewas C., Dewas S., Bonodeau F. et al. Image-guided robotic stereotactic body radiation therapy for liver metastases: is there a dose response relationship? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(3):e39–47. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.12.047.
21. Kim H., Gill B., Beriwal S. et al. Cost-effectiveness analysis of stereotactic body radiation therapy compared with radiofrequency ablation for inoperable colorectal liver metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95(4):1175–83. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2016.02.045.
22. Liu E., Stenmark M.H., Schipper M.J. et al. Stereotactic body radiation therapy for primary and metastatic liver tumors. *Transl Oncol* 2013;6(4):442–6. DOI: 10.1593/tlo.12448.
23. Mendez Romero A., de Man R.A. Stereotactic body radiation therapy for primary and metastatic liver tumors: From technological evolution to improved

- patient care. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2016;30(4):603–16. DOI: 10.1016/j.bpg.2016.06.003.
24. Flamarique S., Campo M., Asín G. et al. Stereotactic body radiation therapy for liver metastasis from colorectal cancer: size matters. *Clin Transl Oncol* 2020;22(12):2350–6. DOI: 10.1007/s12094-020-02375-x.
25. Clerici E., Comito T., Franzese C. et al. Role of stereotactic body radiation therapy in the treatment of liver metastases: clinical results and prognostic factors. *Strahlenther Onkol* 2020;196(4):325–33. DOI: 10.1007/s00066-019-01524-8.
26. D'Avila Leite P., Gaya S., Lanciano R. et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for colorectal liver metastasis: Clinical outcomes from the international multi-institutional RSSearch Patient Registry. *J Clin Oncol* 2019;37(15 Suppl):e15040.
27. Petrelli F., Comito T., Barni S. et al. SBRT for CRC liver metastases. Stereotactic body radiotherapy for colorectal cancer liver metastases: A systematic review. *Radiother Oncol* 2018;129(3):427–4. DOI: 10.1016/j.radonc.2018.06.035.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Н. Москаленко / A.N. Moskalenko: <https://orcid.org/0000-0002-2499-6637>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Парааортальная и тазовая лимфодиссекция в комбинированном лечении рецидива рака яичников с изолированным поражением лимфатических узлов: обзор литературы

О.А. Егенов¹, А.С. Тюляндина^{1,2}, Э.А. Сулейманов³, И.С. Стилиди^{1,4}

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

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; Россия, 119992 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

³Министерство здравоохранения Чеченской Республики; Чеченская Республика, 364061 Грозный, ул. Чехова, 4;

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

Контакты: Омар Алиевич Егенов egenov.omar@mail.ru

Цель работы – провести анализ имеющихся в литературе данных о роли вторичной циторедукции, ее эффективности и безопасности при рецидиве рака яичников (РЯ) с изолированным поражением лимфатических узлов (ЛУ). Значение и место вторичной циторедукции в комбинированном лечении рецидива РЯ является одной из самых дискуссионных тем. Частота поражения ЛУ при рецидиве РЯ варьирует от 12 до 37 %, но изолированный рецидив в ЛУ – очень редкое явление, его частота составляет около 5 %. Наиболее частой локализацией при рецидиве РЯ с изолированным поражением ЛУ являются парааортальные ЛУ. Результаты этого обзора литературы показывают, что изолированное поражение ЛУ следует четко отличать от рецидивов другой локализации (таких как перитонеальный и паренхиматозный), поскольку больные с изолированным рецидивом в ЛУ имеют относительно индолентное течение болезни. Частота полной циторедукции, согласно имеющимся данным ретроспективных работ, достигает 100 %. Парааортальная и тазовая лимфодиссекция без макроскопически определяемой остаточной опухоли в комбинации с послеоперационной системной химиотерапией приводят к улучшению показателей выживаемости в сравнении с только системным лекарственным лечением пациенток с изолированным поражением ЛУ при рецидиве РЯ. Медианы выживаемости с момента выявления рецидива и общей выживаемости варьируют примерно от 2,5 до 4 лет и >5 лет соответственно. Выполнение системной парааортальной и тазовой лимфодиссекции является предпочтительным по сравнению с селективной лимфаденэктомией, так как сопровождается увеличением времени без прогрессирования, хоть и существенно не повышает общую выживаемость.

Ключевые слова: платиночувствительный рецидив, вторичная циторедукция, полная циторедукция, неполная циторедукция, забрюшинная лимфодиссекция, тазовая лимфодиссекция

Для цитирования: Егенов О.А., Тюляндина А.С., Сулейманов Э.А., Стилиди И.С. Парааортальная и тазовая лимфодиссекция в комбинированном лечении рецидива рака яичников с изолированным поражением лимфатических узлов: обзор литературы. Тазовая хирургия и онкология 2022;12(1):58–66. DOI: 10.17650/2686-9594-2022-12-1-58-66.

Paraaortic and pelvic lymph node dissection in the combined treatment of recurrent ovarian cancer with isolated lymph node lesion: a literature review

O.A. Egenov¹, A.S. Tjulandina^{1,2}, E.A. Suleymanov³, I.S. Stilidi^{1,4}

¹N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; 8–2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

³Ministry of Health of Chechen Republic; 4 Chekhova St., Grozny 364061, Chechen Republic;

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

Contacts: Omar Alievich Egenov egenov.omar@mail.ru

The aim of the work is to analyze all available literature data on the role of secondary cytoreduction, its effectiveness and safety in the recurrence of ovarian cancer (OC) with isolated lymph node (LN) lesion.

The importance and place of secondary cytoreduction in the combined treatment of recurrent OC is one of the most controversial topics. The lesion of the LN in recurrent OC varies from 12 % to 37 %, but an isolated recurrence in the LN is a very rare occurrence, about 5 %. The most common localization in recurrent OC with isolated LN lesion is the paraaortic LN. The results of this literature review suggest that isolated LN lesion should be clearly distinguished from recurrence at other sites (such as peritoneal and parenchymal), since patients with isolated recurrence in the LN have a relatively indolent course of the disease. The frequency of complete cytoreduction according to the available data of retrospective studies reaches 100 %. Paraaortic and pelvic lymph node dissection without a macroscopically detectable residual tumor in combination with postoperative systemic chemotherapy leads to improved survival rates compared only with systemic drug treatment of patients with isolated LN lesion in recurrent OC. Median survival from the moment of relapse detection and overall survival varies from about 2.5 to 4 years and >5 years, respectively. Systemic paraaortic and pelvic lymph node dissection is preferable compared to selective lymphadenectomy, as it is accompanied by an increase in progression-free survival, although it doesn't significantly prolong overall survival.

Key words: platinum-sensitive relapse, secondary cytoreduction, complete cytoreduction, incomplete cytoreduction, retroperitoneal lymph node dissection, pelvic lymph node dissection

For citation: Egenov O.A., Tjulandina A.S., Suleymanov E.A., Stilidi I.S. Paraaortic and pelvic lymph node dissection in the combined treatment of recurrent ovarian cancer with isolated lymph node lesion: a literature review. *Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology* 2022;12(1):58–66. (In Russ.). DOI: 10.17650/2686-9594-2022-12-1-58-66.

Введение

Оптимальной стратегией лечения впервые выявленного рака яичников (РЯ) выступает первичная циторедукция с максимально возможным полным удалением макроскопически определяемых опухолевых очагов и последующее проведение платиносодержащей химиотерапии (ХТ) 1-й линии [1], причем полная первичная циторедукция значительно улучшает результаты лечения пациенток [1]. Несмотря на радикальность первичной циторедуктивной операции и достаточно высокую частоту полных ответов на платиносодержащую ХТ 1-й линии, у 17–35 % пациенток с ранней стадией и у 30–75 % пациенток с РЯ поздней стадии развивается рецидив заболевания [2, 3]. Наиболее частыми локализациями прогрессирования являются малый таз, брюшина, плевра с формированием плеврита, печень, легкие, лимфатические узлы (ЛУ) и центральная нервная система [4]. Частота поражения ЛУ при рецидиве РЯ, по данным международной литературы, варьирует от 12 до 37 %, но изолированное поражение ЛУ – очень редкое явление, его частота составляет около 5 % [5–15].

Химиотерапия является стандартным методом лечения рецидива РЯ [16], а роль хирургического лечения активно обсуждается. Доступны данные 2 рандомизированных исследований III фазы DESKTOP III ($n = 407$) [17] и SOC1/SGOG ($n = 357$) [18], согласно которым выполнение полной вторичной циторедукции (ВЦ) с последующей послеоперационной системной платиносодержащей ХТ приводит к улучшению отдаленных результатов лечения по сравнению с только системной ХТ при первом платиночувствительном рецидиве РЯ. Однако в этих исследованиях не было

проведено подгруппового анализа больных с изолированным поражением ЛУ при рецидиве РЯ.

Изолированный рецидив РЯ в ЛУ до сих пор остается до конца не изученной и нерешенной проблемой, так как крупных исследований, посвященных данной тематике, нет, за исключением малого количества опубликованных ретроспективных работ с небольшим объемом выборки. Учитывая свойственный этой особой группе пациенток медленный темп роста опухоли, относительно меньшую чувствительность к ХТ и более индолентное течение по сравнению с паренхиматозными и перитонеальными метастазами, рецидивы в ЛУ считаются более подходящими для того, чтобы воспользоваться хирургическим, а не медикаментозным лечением [12, 19]. При рецидиве РЯ с изолированным поражением ЛУ медиана выживаемости с момента выявления рецидива заболевания до смерти или последнего наблюдения (ОВр) и медиана общей выживаемости (ОВ; время от постановки первичного диагноза до смерти или последнего наблюдения) варьирует примерно от 2,5 до 4 лет и >5 лет соответственно [15].

Наш обзор литературы направлен на сбор всех имеющихся данных касательно преимущества ВЦ и определение ее эффективности и безопасности при рецидиве РЯ с поражением ЛУ.

Анатомические границы тазовой и парааортальной лимфодиссекции

Следует акцентировать внимание на том, что термин «лимфодиссекция» является более емким, нежели термин «лимфаденэктомия», и включает не только моблочное удаление ЛУ, но и профилактическое

удаление всего лимфатического аппарата (лимфатических сосудов с окружающей жировой клетчаткой) в пределах фасциальных футляров анатомической области вне зависимости от макроскопических признаков их поражения. Лимфаденэктомия, в свою очередь, предусматривает селективное удаление ЛУ, но не всей клетчатки, обычно – макроскопически измененных ЛУ.

Анатомическими границами тазовой лимфодиссекции являются: медиально – мочеточник; латерально – тело поясничной мышцы и бедренно-половой нерв; сверху – средняя треть общей подвздошной артерии (на 2 см выше ее бифуркации); снизу – глубокая вена, огибающая подвздошную кость; сзади – запирающий нерв у основания запирающей ямки. ЛУ и лимфатические сосуды с окружающей жировой клетчаткой вдоль дистальной половины общих подвздошных артерий, передней, медиальной и латеральной поверхностей проксимальной половины наружных подвздошных артерий и вен, а также дистальная часть обтураторной жировой подушки должны быть иссечены.

Анатомическими границами парааортальной лимфодиссекции являются: средняя треть общих подвздошных артерий – снизу, уровень почечных сосудов – сверху, а боковые границы приходятся на мочеточники. ЛУ и лимфатические сосуды с окружающей жировой клет-

чаткой вдоль верхней трети общих подвздошных артерий, нижней полой вены и брюшного отдела аорты до уровня почечных сосудов должны быть иссечены [20].

Значение лимфодиссекции у пациенток с изолированным поражением лимфатических узлов при рецидиве рака яичников

С 2004 по 2020 г. опубликовано всего около 9 ретроспективных работ, посвященных роли лимфодиссекции при рецидиве РЯ с изолированным поражением ЛУ. Все исследования показали, что выполнение парааортальной и тазовой лимфодиссекции без макроскопически определяемой остаточной опухоли в сочетании с послеоперационной системной ХТ приводят к улучшению показателей выживаемости в сравнении с только системным лекарственным лечением пациенток с изолированным поражением ЛУ при рецидиве РЯ (медиана ОВ 114 мес против 93 мес). В таблице представлены отдаленные результаты основных исследований по данной тематике.

Однако для правильного понимания значения лимфодиссекции при рецидиве РЯ с изолированным поражением ЛУ необходимо более подробно описать некоторые из них.

В работе ($n = 32$), опубликованной F. Legge и соавт. в 2008 г., при многофакторном анализе длительность

Отдаленные результаты лечения больных с изолированным поражением лимфатических узлов при рецидиве рака яичников

Long-term treatment outcomes of patients with recurrent ovarian cancer and isolated lymph node lesions

Исследование Study	ВБП1 TTP1	Изолированное поражение ЛУ, n (%) Isolated LN lesions, n (%)	ПЦ, % CC, %	Медиана ОВр, мес; 5-летняя ОВр, % Median OSr rate; 5-year OSr rate, %	Медиана ОВ, мес; 5-летняя ОВ, % Median OS, months; 5-year OS rate, %
C. Uzan et al. [5] $n = 12$	21	П.: 5 (42) Таз.: 4 (33) П. + Таз.: 1 (8) Пах.: 1 (8) Др.: 1 (8) Р.: 5 (42) Pel.: 4 (33) Р. + Pel.: 1 (8) Ing.: 1 (8) Oth.: 1 (8)	100	44; 71	114
P. Blanchard et al. [7] $n = 27$	26	П.: 15 (55,5) Таз.: 4 (14,8) Пах.: 3 (11,1) Др.: 11 (40,7) Р.: 15 (55,5) Pel.: 4 (14,8) Ing.: 3 (11,1) Oth.: 11 (40,7)	Н/Д ND	26	68
A. Santillan et al. [6] $n = 25$	16	П.: 15 (60) Таз.: 3 (12) П. + Таз.: 1 (4) Пах.: 5 (20) Др.: 1 (4) Р.: 15 (60) Pel.: 3 (12) Р. + Pel.: 1 (4) Ing.: 5 (20) Oth.: 1 (4)	96	37	61

Окончание таблицы
End of table

Исследование Study	ВВП1 TTP1	Изолированное поражение ЛУ, n (%) Isolated LN lesions, n (%)	ПЦ, % CC, %	Медиана ОВр, мес; 5-летняя ОВр, % Median OSr rate; 5-year OSr rate, %	Медиана ОВ, мес; 5-летняя ОВ, % Median OS, months; 5-year OS rate, %
F. Legge et al. [12] n = 32	17,5	П.: 14 (44) Таз.: 1 (3) П. + Таз.: 9 (28) Пах.: 2 (6) Др.: 6 (19) Р.: 14 (44) Pel.: 1 (3) P. + Pel.: 9 (28) Ing.: 2 (6) Oth.: 6 (19)	100	37	109
S. Fotiou et al. [9] n = 21	21	П.: 8 (38) Таз.: 4 (19) П. + Таз.: 4 (19) Пах.: 4 (19) Др.: 1 (5) Р.: 8 (38) Pel.: 4 (19) P. + Pel.: 4 (19) Ing.: 4 (19) Oth.: 1 (5)	81	47	66
A. Gadducci et al. [13] n = 68	>12 n = 44	П.: 23 (33) Таз.: 12 (17) П. + Таз.: 6 (9) Пах.: 12 (17) Др.: 16 (23) Р.: 23 (33) Pel.: 12 (17) P. + Pel.: 6 (9) Ing.: 12 (17) Oth.: 16 (23)	100	32,1	62,9
H. Tu et al. [21] n = 38	18	П.: 10 (26) Таз.: 15 (39) П. + Таз.: 7 (18) Пах.: 2 (5) Др.: 4 (11) Р.: 10 (26) Pel.: 15 (39) P. + Pel.: 7 (18) Ing.: 2 (5) Oth.: 4 (11)	Н/Д ND	Н/Д; 66,5 ND; 66,5	Н/Д ND
A. Ferrero et al. [10] n = 73	18	П.: 37 (51) Таз.: 21 (29) П. + Таз.: 9 (12) Пах.: 3 (4) Др.: 3 (4) Р.: 37 (51) Pel.: 21 (29) P. + Pel.: 9 (12) Ing.: 3 (4) Oth.: 3 (4)	98,6	>60; 64	104
M. Petrillo et al. [19] n = 76	11	П.: 38 (60,3) Таз.: 14 (22,2) П. + Таз.: 11 (17,5) Р.: 38 (60,3) Pel.: 14 (22,2) P. + Pel.: 11 (17,5)	100	63; 64	Н/Д; 80 ND; 80

Примечание. ВВП1 – время от окончания первичного лечения и до прогрессирования; ЛУ – лимфатические узлы; П. – парааортальные ЛУ; Таз. – тазовые ЛУ; Пах. – паховые ЛУ; Др. – другие комбинации поражения ЛУ; ПЦ – полная циторедукция; ОВр – общая выживаемость с момента выявления рецидива до смерти или последнего наблюдения; ОВ – общая выживаемость от постановки первичного диагноза до смерти или последнего наблюдения; Н/Д – нет данных.

Note. TTP1 – time to progression (between primary treatment completion and disease progression); LN – lymph nodes; P. – paraaortic LN; Pel. – pelvic LN; Ing. – inguinal LN; Oth. – other combinations of LN lesions; CC – complete cytoreduction; OSr – overall survival from the moment of relapse detection till death or last visit; OS – overall survival from the moment of diagnosis till death or last visit; ND – no data.

бесплатинового интервала являлась независимым прогностическим фактором, ассоциированным с выживаемостью с момента выявления рецидива РЯ ($p = 0,033$) [12].

А. Gadducci и соавт. в многоцентровом ретроспективном итальянском исследовании сравнили результаты лечения 44 пациенток, получивших только ХТ, с результатами лечения 24 больных, перенесших ВЦ с последующей системной ХТ по поводу изолированного платиночувствительного рецидива РЯ в ЛУ. Полная циторедукция достигнута у всех пациенток (100 %). Несмотря на отсутствие метастатического поражения брюшины по данным лучевых методов диагностики на предоперационном этапе, интраоперационно были дополнительно обнаружены и полностью удалены метастазы по брюшине у 4 (17 %) из 24 пациенток, перенесших ВЦ по поводу изолированного рецидива РЯ в ЛУ. Время от окончания первичного лечения до прогрессирования (ВБП1) у 24 пациенток, подвергшихся хирургическому лечению, составляло <6 мес (платинорезистентный рецидив) у 1 пациентки, от 6 до 12 мес – у 6, и более 12 мес – у 17 пациенток.

Из 44 больных, получивших только ХТ, 17 (39 %) достигли полного ответа, а 8 (18 %) – частичного ответа, при этом общий ответ составил 57 %. Медиана наблюдения – 74,5 мес. Во всей группе медиана выживаемости с момента выявления рецидива и медиана ОВ равнялись 32,1 и 62,9 мес соответственно.

Выживаемость с момента выявления рецидива РЯ в значительной степени зависела от типа лечения (только ХТ по сравнению с ВЦ + ХТ, медиана выживаемости с момента выявления рецидива 20,8 мес по сравнению с недостигнутой, $p = 0,0002$) и возраста больной (>58 лет против ≤58 лет, медиана выживаемости с момента выявления рецидива 26,8 мес против 44,0 мес, $p = 0,02$). Следует обратить внимание на то, что ОВ также в значительной степени зависела от типа лечения (только ХТ по сравнению с ВЦ + ХТ, медиана ОВ 45,4 мес по сравнению с недостигнутой (>74,5 мес), $p = 0,0001$), возраста пациентки (>58 лет против ≤58 лет, медиана ОВ 45,4 мес против 62,9 мес, $p = 0,03$) и от времени до возникновения рецидива (<12 мес против >12 мес, медиана ОВ 45,4 мес против 66,9 мес, $p = 0,01$). Авторы не представили данные о частоте развития интра-/послеоперационных осложнений и летальности [13].

В этом исследовании полный ответ был получен у 39 % из 44 больных с изолированным поражением ЛУ, получивших только ХТ, что противоречит утверждению, что метастазы РЯ в ЛУ являются химиорезистентными, как было опубликовано ранее [22], и подтвердило данные P. Blanchard и соавт. [7], показавшие, что этот вид рецидива является химиочувствительным.

Н. Tu и соавт. в своей работе ($n = 38$) подчеркнули, что при многофакторном анализе возраст больной и время от окончания первичного лечения до прогрес-

сирования являлись независимыми прогностическими факторами, оказавшими влияние на выживаемость с момента выявления рецидива РЯ ($p < 0,05$) [21].

А. Ferrero и соавт. провели ретроспективный анализ в 5 итальянских онкологических институтах, где за период с 2000 по 2012 г. 73 пациентки подверглись ВЦ по поводу изолированного рецидива РЯ в ЛУ. Критерии включения: удовлетворительный соматический статус по Gynecologic Oncology Group (GOG PS 0–1), платиночувствительный рецидив РЯ и отсутствие асцита. Медиана ВБП1 – 18 мес. Парааортальные ЛУ являлись наиболее частой локализацией рецидива. Полная циторедукция была достигнута у 72 (98,6 %) пациенток. Пятилетняя ОВ с момента окончания лечения рецидива заболевания до смерти или последнего наблюдения составила 64 %. Медиана времени с момента окончания лечения 1-го рецидива и до развития 2-го рецидива (ВБП2) равнялась 46 мес, а медиана выживаемости с момента окончания лечения рецидива заболевания и медиана ОВ составили 84 и 104 мес соответственно.

В этом исследовании не было контрольной группы пациенток, получивших только системное лекарственное лечение, для проведения сравнительного анализа и определения целесообразности хирургического вмешательства у данной когорты пациенток. Но при анализе и сопоставлении данных по выживаемости в работах, посвященных только системному и комбинированному лечению (ВЦ + ХТ), явно заметно преимущество в показателях выживаемости у пациенток, подвергнутых полной ВЦ и послеоперационной системной ХТ, в сравнении с только лекарственным лечением платиночувствительного рецидива РЯ с изолированным поражением ЛУ (медиана ОВ 104 мес против 34 мес) [10, 19]. Выполнение лимфодиссекции не привело к существенным интра- и послеоперационным осложнениям, за исключением кровопотери, потребовавшей гемотрансфузии ($n = 18$ (24,6 %)), ранения почечной вены, приведшего к нефрэктомии ($n = 1$ (1,3 %)), временной лимфедемы нижних конечностей ($n = 1$ (1,3 %)) и пароксизма фибрилляции предсердий ($n = 1$ (1,3 %)), что демонстрирует относительную безопасность циторедуктивных операций при локализованном рецидиве РЯ в ЛУ [10].

М. Petrillo и соавт. в крупном ретроспективном исследовании ($n = 220$) пациенток с локализованным первым рецидивом РЯ, пролеченных в Миланском католическом университете Святого Сердца с января 1995 г. по декабрь 2010 г., разделили на 2 основные группы: 73 (33,2 %) пациентки с платиночувствительным рецидивом в хирургической группе с последующим проведением послеоперационной системной ХТ 2-й линии и 147 (66,8 %) больных с платиночувствительным и платинорезистентным рецидивами в группе только ХТ 2-й линии. Критерии включения: КТ-признаки прогрессирования заболевания только в 1 анатомической

зоне (изолированный рецидив), не более 3 рецидивных опухолевых узлов и время наблюдения после рецидива заболевания не менее 24 мес. Распространенность опухолевого процесса определялась как одноузловой рецидив (1 рецидивный опухолевый узел), многоузловой рецидив (до 3 опухолевых узлов) и диффузное распространение (>3 рецидивных очагов, включая случаи перитонеального карциноматоза).

В зависимости от анатомической локализации метастатических очагов все больные ($n = 220$) были разделены на 3 подгруппы (локализованный перитонеальный ($n = 81$ (36,8 %)), изолированное поражение ЛУ ($n = 76$ (34,5 %)) и локализованный паренхиматозный рецидив ($n = 63$ (28,7 %)).

У подавляющего большинства пациенток (64,5 %) был диагностирован 1 рецидивный очаг. Изолированное поражение ЛУ чаще наблюдалось в парааортальных ЛУ. Все пациентки получили ХТ 1-й линии на основе препаратов платины. Во всей популяции больных медиана бесплатинового интервала равнялась 13 мес, а платинорезистентный рецидив был зарегистрирован у 51 (23,2 %) пациентки.

Полная ВЦ достигнута у всех больных в группе хирургического лечения ($n = 73$ (100 %)). Послеоперационные осложнения имели место у 12 (16,4 %) больных и включали послеоперационную лихорадку в 5 случаях, тазовое лимфоцеле, дренированное без функциональных последствий, у 3 пациенток, тромбоемболию легочной артерии в 3 случаях и расхождение швов раны у 1 пациентки.

Авторы сообщили о более длительной выживаемости у больных, подвергнутых полной ВЦ с последующим проведением послеоперационной системной ХТ 2-й линии (медиана выживаемости с момента выявления рецидива – 69 мес, $p = 0,001$), по сравнению с когортой больных с платиночувствительным (медиана выживаемости с момента выявления рецидива – 34 мес, $p = 0,001$) и платинорезистентным рецидивами (медиана выживаемости с момента выявления рецидива – 11 мес, $p = 0,001$), получивших только ХТ 2-й линии.

При многофакторном анализе длительность бесплатинового интервала ($p = 0,001$), полная ВЦ (медиана выживаемости с момента выявления рецидива 69 мес против 25 мес, $p = 0,001$), анатомическая локализация рецидива (медиана выживаемости с момента выявления рецидива 41 мес у больных с локализованным перитонеальным, 63 мес у пациенток с изолированным поражением ЛУ и 24 мес у женщин с изолированным паренхиматозным рецидивом, $p = 0,001$) и количество рецидивных опухолей (медиана выживаемости с момента выявления рецидива 58 мес у пациенток с 1 рецидивной опухолью и 24 мес у больных с 2–3 рецидивными опухолями, $p = 0,001$) были определены как предикторы выживаемости [19].

Сравнение результатов лечения больных с изолированным поражением лимфатических узлов и пациенток с другими формами рецидива рака яичников

R. L. Hollis и соавт. в 2019 г. опубликовали результаты ретроспективного исследования Эдинбургского онкологического центра касательно клинических и молекулярных характеристик рецидива РЯ в ЛУ. Исследователи поделили больных на 2 группы: 1-я группа – пациентки с рецидивом исключительно в ЛУ ($n = 49$), 2-я группа – больные с экстранодальным рецидивом ($n = 49$), при котором отсутствует поражение ЛУ.

У пациенток с изолированным поражением ЛУ наблюдались пролонгированные ОВ и выживаемость с момента выявления рецидива по сравнению с когортой экстранодального рецидива (отношение рисков (ОР) 0,55; $p = 0,011$, и ОР 0,50; $p = 0,004$). Показатели выживаемости в когорте изолированного поражения ЛУ были практически в 2 раза выше, чем в группе больных с экстранодальным рецидивом (медиана ОВ и медиана выживаемости с момента выявления рецидива составили 72,9 и 32,0 мес против 41,1 и 14,9 мес соответственно).

Данные о частоте достижения полной циторедукции и интра-/послеоперационных осложнений не приведены в данной работе. Исследователи показали, что одним из основных факторов, влияющих на показатели выживаемости, кроме полной ВЦ, является время с момента окончания первичного лечения. У пациенток в когорте изолированного поражения ЛУ с ВБП1 ≥ 12 мес медиана выживаемости с момента выявления рецидива была более чем в 2 раза выше, чем у больных с ВБП1 < 12 мес (медиана выживаемости с момента выявления рецидива 47,3 мес против 20,1 мес соответственно).

Не было четкого различия в выживаемости с момента выявления рецидива у больных с поражением 1 или нескольких ЛУ. Но у больных с изолированным поражением надключичных ЛУ ($n = 6$ (12,2 %)) отмечалась тенденция к худшей выживаемости с момента выявления рецидива (ОР 2,52; $p = 0,064$).

R. L. Hollis и соавт. обнаружили большую инфильтрацию рецидивной опухоли CD3+- и CD8+-клетками в когорте изолированного поражения ЛУ по сравнению с пациентками с экстранодальным рецидивом ($p = 0,003$ и 0,019), что указывает на более сильную лимфоцитарную нагрузку Т-клеточной популяции в рецидивной опухоли и может способствовать менее агрессивному течению заболевания [15]. Эти данные объясняют индолентное течение изолированного рецидива рака яичников в ЛУ, чем в популяции больных с экстранодальным рецидивом РЯ.

До сих пор молекулярный профиль пациенток с изолированным поражением ЛУ при рецидиве РЯ не охарактеризован полностью. Имеются сообщения, что в неотобраных когортах больных с РЯ высокой

степени злокачественности дефицит гомологичной рекомбинации из-за мутации *BRCA1* или *BRCA2* был связан с благоприятным исходом, большей чувствительностью к ХТ на основе платины и заметной пользой от ингибиторов поли(АДФ-рибоза)полимеразы (PARP-ингибиторы), тогда как увеличение числа копий *CCNE1* было ассоциировано с химиорезистентностью и более низкой выживаемостью в этой группе [23, 24].

V. Gallotta и соавт. в 2020 г. представили результаты одноцентрового ретроспективного исследования ($n = 85$), проведенного в Римском католическом университете и посвященного анализу клинических результатов у пациенток, подвергнутых лимфаденэктомии при платиночувствительном рецидиве РЯ. У 70 больных лимфаденэктомия была выполнена во время ВЦ, у 15 – во время третичной циторедукции. При интраоперационной ревизии у 71 (83,5 %) пациентки обнаружено только изолированное поражение ЛУ (группа изолированного поражения ЛУ), однако у 14 (16,5 %) пациенток дополнительно к метастатическому поражению ЛУ были обнаружены рецидивные очаги в различных анатомических локализациях (группа метастатического поражения в ЛУ + в других анатомических локализациях).

Системная лимфодиссекция выполнена у 51 (60,0 %) пациентки, а удаление только метастатически пораженных ЛУ – у 34 (40,0 %). Наиболее частой локализацией рецидива являлись парааортальные ЛУ. Повторная циторедуктивная операция у 56 (65,9 %) больных выполнена лапаротомным доступом, а у 29 (34,1 %) – минимально инвазивным доступом. Полная циторедукция достигнута у всех больных (100 %). Во всей популяции пациенток задокументировано 19 интраоперационных осложнений у 19 (22,3 %) пациенток, причем частота интраоперационных осложнений была статистически значимо выше в группе больных, перенесших циторедукцию лапаротомным доступом, по сравнению с когортой пациенток, перенесших циторедукцию минимально инвазивным доступом (28,6 % против 10,3 %, $p = 0,046$). Медиана наблюдения после циторедуктивной операции – 30 мес. Во всей серии медиана ВБП составила 21 мес, а 3-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) – 36,7 %.

Медианы ВБП и 2-летней БРВ были статистически значимо выше у пациенток с изолированным поражением ЛУ ($n = 71$) по сравнению с когортой больных с сочетанным поражением ЛУ и других анатомических локализаций ($n = 14$) (медиана ВБП 27 мес по сравнению с 12 мес, 2-летняя БРВ 52,2 % против 16,3 %; $p = 0,003$). При многофакторном анализе было выявлено, что длительность бесплатинового интервала ≥ 12 мес и количество метастатических лимфатических узлов ≤ 3 сохранили свою благоприятную независимую прогностическую ценность для выживаемости. Во всей популяции медиана выживаемости с момента выявле-

ния рецидива не была достигнута, а 3-летняя ОВ после хирургического лечения составила 81,9 % [25].

Обсуждение

Исходя из анализа приведенных в данной статье работ, частота метастатического поражения ЛУ увеличивается у больных с III–IV стадией заболевания, разным типом опухоли, РЯ высокой степени злокачественности, большим размером остаточной опухоли и при большом количестве удаленных и исследованных ЛУ [5–7, 9, 10, 12, 13, 15, 19, 21]. Поражение тазовых и/или парааортальных ЛУ происходит у 4–25 % пациенток с I стадией, 20–50 % больных со II стадией и 33–88 % пациенток с III–IV стадией РЯ [26].

Кроме того, пациентки с изолированным поражением ЛУ при рецидиве РЯ обычно имеют длительный «светлый промежуток» (бесплатиновый интервал > 6 мес), небольшой размер опухоли (медиана 3 см), локализованный процесс и высокий функциональный статус. Следовательно, полная ВЦ чаще достижима у отобранных пациенток с изолированным поражением ЛУ (частота 81–100 %), чем у так же отобранных больных с рецидивом по брюшине (частота 37–86 %). Более того, у пациенток с изолированным поражением ЛУ полная циторедукция возможна без серьезных послеоперационных осложнений, дополнительных органных резекций, с минимальной кровопотерей (медиана 200 мл) и коротким сроком госпитализации (медиана 5 дней).

Наиболее распространенными осложнениями после тазовой и парааортальной лимфодиссекции являются лимфоцеле и вторичная лимфедема нижних конечностей, наблюдающиеся примерно у 20 и 36,2 % пациенток соответственно, а частота встречаемости симптоматического лимфоцеле составляет около 5,8 %. Причем частота развития этих осложнений напрямую статистически значимо зависела от количества удаленных ЛУ [27, 28].

В ряде исследований приводится, что агрессивная циторедуктивная хирургия при перитонеальном рецидиве сопровождалась серьезными осложнениями в 10–20 % случаев, мультиорганными резекциями (частота резекций толстой кишки 20–51 %), кровопотерей (медиана 450–680 мл) и более длительным сроком пребывания в стационаре (медиана 9 дней) [8, 29, 30].

Важность лимфаденэктомии у пациенток с изолированным поражением ЛУ была отмечена В. Panici и соавт. еще в 2007 г. [8]. Авторы особо отметили, что выполнение лимфаденэктомии может улучшить показатели выживаемости в этой группе пациенток, поскольку медианы БРВ и 5-летней ОВ пациенток с момента диагностики рецидива в группе лимфаденэктомии составили 31 и 87 % соответственно, в то время как у больных, не подвергшихся лимфаденэктомии, медиана ОВ с момента выявления рецидива составила всего 23 мес. В. Panici и соавт. также сообщили о наличии

положительных, но не увеличенных ЛУ у 52 % из 29 пациенток после системной парааортальной и тазовой лимфодиссекции, выполненной во время ВЦ [8].

R. E. Bristow и соавт. обнаружили высокую частоту (59,3 %) occultного поражения забрюшинных ЛУ среди 59 положительных ЛУ, удаленных у 14 пациенток с изолированным поражением ЛУ, даже после позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией [31].

В исследовании ($n = 42$) G. Voganì и соавт. сообщается, что у больных, перенесших системную парааортальную и тазовую лимфодиссекцию, при платиночувствительном рецидиве РЯ ВБП2 была достоверно выше по сравнению с ВБП2 у тех, кто перенес селективное удаление метастатически пораженных громоздких ЛУ (медиана ВБП2 21 мес против 12 мес, $p = 0,019$), и они имели тенденцию к меньшему количеству линий химиотерапии после ВЦ, чем пациентки, перенесшие селективное удаление громоздких ЛУ. Однако тип вмешательства на лимфоколлекторах не повлиял на ОВ (медиана выживаемости с момента выявления рецидива 36,9 и 32 мес для лимфодиссекции и удаления громоздких ЛУ соответственно, $p = 0,976$). Следует подчеркнуть, что выполнение лимфодиссекции и лимфаденэктомии привело к одинаковому количеству осложнений между группами [11]. Эти данные позволяют сделать вывод, что системная лимфаденэктомия (лимфодиссекция) может быть предпочтительной по сравнению с селективной лимфаденэктомией гро-

моздких ЛУ у женщин с изолированным поражением ЛУ, поскольку удаление клинически и гистологически непораженных ЛУ может способствовать элиминации occultных метастазов, микрометастазов и клинически непораженных метастатических ЛУ, снижая резидуальную опухолевую массу, и тем самым уменьшать риск рецидива опухолевого процесса после хирургического лечения.

Заключение

Наиболее частой локализацией при рецидиве РЯ с изолированным поражением ЛУ являются парааортальные ЛУ. Отсутствие перитонеальных и паренхиматозных метастазов делает эту когорту пациенток идеальными кандидатами для достижения полной ВЦ с низкой частотой послеоперационных осложнений. Парааортальная и тазовая лимфодиссекция без макроскопически определяемой остаточной опухоли в комбинации с послеоперационной системной ХТ приводят к улучшению показателей выживаемости в сравнении с только системным лекарственным лечением пациенток с изолированным поражением ЛУ при рецидиве РЯ. Частота полной циторедукции, согласно имеющимся данным ретроспективных работ, достигает 100 %. Выполнение системной парааортальной и тазовой лимфодиссекции является предпочтительным по сравнению с селективной лимфаденэктомией, так как сопровождается увеличением времени без прогрессирования, хоть и существенно не удлиняет ОВ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Тюляндин С.А., Коломиец Л.А., Морхов К.Ю. и др. Практические рекомендации по лечению рака яичников/первичного рака брюшины/рака маточных труб. Злокачественные опухоли 2020;10(3s2):188–200. [Tjulandin S.A., Kolomiets L.A., Morkhov K.Yu. et al. Treatment guideline for ovarian cancer/primary peritoneal cancer/fallopian tube cancer. Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumors 2020;10(3s2):188–200. (In Russ.)].
2. Егенов О.А., Тюляндина А.С., Стилиди И.С. Хирургическое лечение больных с рецидивами рака яичников: обзор литературы. Современная онкология 2021;23(4):638–44. [Egenov O.A., Tjulandina A.S., Stilidi I.S. Surgical treatment of patients with recurrent ovarian cancer: a literature review. Sovremennaya onkologiya = Modern Oncology 2021;23(4):638–44. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/18151434.2021.4.201223.
3. Elattar A., Bryant A., Winter-Roach B.A. et al. Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer. Cochrane Database Syst Rev 2011;10(8).
4. Robinson W.R., Beyer J., Griffin S. et al. Extraperitoneal metastases from recurrent ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer 2012;22:43–6.
5. Uzan C., Morice P., Rey A. et al. Outcomes after combined therapy including surgical resection in patients with epithelial ovarian cancer recurrence(s) exclusively in lymph nodes. Ann Surg Oncol 2004;11:658–64. DOI: 10.1245/ASO.2004.11.023.
6. Santillan A., Karam A.K., Li A.J. et al. Secondary cytoreductive surgery for isolated nodal recurrence in patients with epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol 2007;104:686–90. DOI: 10.1016/j.ygyno.2006.10.020.
7. Blanchard P., Plantade A., Pages C. et al. Isolated lymph node relapse of epithelial ovarian carcinoma: outcomes and prognostic factors. Gynecol Oncol 2007;104:41–5. DOI: 10.1016/j.ygyno.2006.06.039.
8. Panici B., Perniola G., Angioli R. et al. Bulky lymph node resection in patients with recurrent epithelial ovarian cancer: impact of surgery. Int J Gynecol Cancer 2007;17:1245–51.
9. Fotiou S., Aliko T., Petros Z. et al. Secondary cytoreductive surgery in patients presenting with isolated nodal recurrence of epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol 2009;114:178–82. DOI: 10.1016/j.ygyno.2009.04.025.
10. Ferrero A., Ditto A., Giorda G. et al. Secondary cytoreductive surgery for isolated lymph node recurrence of epithelial ovarian cancer: a multicenter study. Eur J Surg Oncol 2014;40:891–8. DOI: 10.1016/j.ejso.2013.11.026.
11. Bogani G., Roberti L., Maggiore U. et al. The addition of lymphadenectomy to secondary cytoreductive surgery in comparison with bulky node resection in patients with recurrent ovarian cancer. Int J Gynaecol Obstet 2018;143:319–24. DOI: 10.1002/ijgo.12667.
12. Legge F., Petrillo M., Adamo V. et al. Epithelial ovarian cancer relapsing as isolated lymph node disease: natural history and clinical outcome. BMC Cancer 2008;8:367. DOI: 10.1186/1471-2407-8-367.

13. Gadducci A., Cosio S., Zola P. et al. The clinical outcome of epithelial ovarian cancer patients with apparently isolated lymph node recurrence: a multicenter retrospective Italian study. *Gynecol Oncol* 2010;116:358–63. DOI: 10.1016/j.ygyno.2009.11.008.
14. Pergialiotis V., Androutsoua A., Papoutsia E. et al. Survival outcomes of ovarian cancer patients treated with secondary cytoreductive surgery for isolated lymph node recurrence: A systematic review of the literature. *Int J Surg* 2019;69:61–6. DOI: 10.1016/j.ijso.2019.07.026.
15. Hollis R.L., Carmichael J., Meynert A.M. et al. Clinical and molecular characterization of ovarian carcinoma displaying isolated lymph node relapse. *Am J Obstet Gynecol* 2019;19:30620–9. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.04.035.
16. Colombo N., Lorusso D., Scollo P. Impact of recurrence of ovarian cancer on quality of life and outlook for the future. *Int J Gynecol Cancer* 2017;27:1134–40.
17. Du Bois A., Sehouli J., Vergote I. et al. Randomized phase III study to evaluate the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: Final analysis of AGO DESKTOP III/ENGOT-ov20. ASCO 2020. Abstr. 6000.
18. Zang R., Zhu J., Shi T. et al. A randomized phase III trial of secondary cytoreductive surgery in later recurrent ovarian cancer: SOC1/SGOG-OV2. ASCO 2020. Abstr. 6001.
19. Petrillo M., Fagotti A., Ferrandina G. et al. Ovarian cancer patients with localized relapse: clinical outcome and prognostic factors. *Gynecol Oncol* 2013;131:36–41. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.06.020.
20. Whitney C.W., Spirtos N. *Gynecologic Oncology Group surgical procedures manual*. Gynecologic Oncology Group, Philadelphia, 2010.
21. Tu H., Huang H., Huang Q. et al. Treatment and prognostic analysis of ovarian cancer patients with isolated region of lymph node recurrence. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2012;47:928–33.
22. Morice P., Joulie F., Rey A. et al. Are nodal metastases in ovarian cancer chemoresistant lesions? Analysis of nodal involvement in 105 patients treated with preoperative chemotherapy. *Eur J Gynaecol Oncol* 2004;25:169–74.
23. The Cancer Genome Atlas Investigators. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature* 2011;474:609–15.
24. Patch A.M., Christie E.L., Etemadmoghadam D. et al. Whole-genome characterization of chemoresistant ovarian cancer. *Nature* 2015;521:489–94.
25. Gallotta V., Bruno M., Conte C. et al. Salvage lymphadenectomy in recurrent ovarian cancer patients: Analysis of clinical outcome and *BRCA1/2* gene mutational status. *Eur J Surg Oncol* 2020;46(7):1327–33. DOI: 10.1016/j.ejso.2020.01.035.
26. Maggioni A., Panici B., Dell'Anna T. et al. Randomised study of systematic lymphadenectomy in patients with epithelial ovarian cancer macroscopically confined to the pelvis. *Br J Cancer* 2006;95:699–704.
27. Zikan M., Fischerova D., Pinkavova I. et al. A prospective study examining the incidence of asymptomatic and symptomatic lymphoceles following lymphadenectomy in patients with gynecological cancer. *Gynecol Oncol* 2015;137(2):291–8. DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.02.016.
28. Biglia N., Librino A., Ottino M.C. et al. Lower limb lymphedema and neurological complications after lymphadenectomy for gynecological cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25(3):521–5.
29. Tebes S.J., Sayer R.A., Palmer J.M. et al. Cytoreductive surgery for patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2007;106:482–7.
30. Panici B., De Vivo A., Bellati F. et al. Secondary cytoreductive surgery in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Ann Surg Oncol* 2007;14:1136–42.
31. Bristow R.E., Guintoli R.L., Pannu H.K. et al. Combined PET/CT for detecting recurrent ovarian cancer limited to retroperitoneal lymph nodes. *Gynecol Oncol* 2005;99:294–300.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.А. Егенов / O.A. Egenov: <https://orcid.org/0000-0002-8681-7905>
 А.С. Тюляндина / A.S. Tjulandina: <https://orcid.org/0000-0002-6104-7473>
 Э.А. Сулейманов / E.A. Suleymanov: <https://orcid.org/0000-0002-5140-0245>
 И.С. Стилиди / I.S. Stilidi: <https://orcid.org/0000-0002-0493-1166>

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

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

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

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

1. Общие правила

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

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

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

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

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

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

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

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

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

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Требования для оригинальных статей

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

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

6. Требования для обзоров литературы

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

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

7. Требования для описания клинических наблюдений

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

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

8. Иллюстративный материал

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

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

Все рисунки должны быть пронумерованы и снабжены подрисочными 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 подрисочной подписи.

9. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

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

10. Список литературы

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

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

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

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

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

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

Полная версия требований представлена на сайте журнала.