

Тазовая хирургия и онкология

Ежеквартальный научно-практический рецензируемый журнал

Pelvic Surgery and Oncology

*Выбор оптимального объема
хирургического лечения
при аноректальной меланоме:
ретроспективный анализ реестра
Российского общества
специалистов
по колоректальному раку*

*Непосредственные и отдаленные
результаты повторных операций
по поводу метастазов
злокачественных
новообразований в легких*

*Периоперационная
химиотерапия в лечении
местно-распространенных форм
рака ободочной кишки*

4

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 .

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 Н.А. Виленкина
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.**

4 ТОМ 12
'22

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

Тазовая хирургия и онкология.
2022. Том 12. № 4. 1–60.

© 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 онкологического отделения хирургических методов лечения № 3 (колопроктологии) 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, к.м.н., хирург-онколог онкологического отделения хирургических методов лечения № 7 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны) 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 Бахма Николаевич, главный научный консультант, GMS Hospital, 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)

Гатауллин Ильгиз Габдуллович, 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, заслуженный врач РФ и Республики Татарстан (Казань, 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, главный онколог сети клиник K+31 (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-Маршинская областная клиническая больница» (Астрахань, Россия)

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

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

Матвеев Всеволод Борисович, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, член группы ЕАУ по написанию рекомендаций по лечению рака предстательной железы, президент Российского общества онкоурологов, заместитель директора по научной и инновационной работе аппарата управления и заведующий урологическим отделением НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

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

Невольский Алексей Алексеевич, д.м.н., заместитель главного врача клинического радиологического сектора Медицинского радиологического научно-исследовательского 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)

Узденев Муштафа 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, Россия)

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

Баласникова 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., профессор РАН, научный руководитель 3-го хирургического отделения (онкопроктологии) ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России (Москва, Россия)

Тюляндин Сергей Алексеевич, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник Научно-исследовательского института клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова 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., академик РАН, 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)

Шельгын Юрий Анатольевич, д.м.н., профессор, академик РАН, научный руководитель ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, президент Ассоциации колопроктологов России (Москва, Россия)

Ж У Р Н А Л Ы

ОНКОУРОЛОГИЯ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Опухоли ГОЛОВЫ и ШЕИ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

АНДРОЛОГИЯ И ГЕНИТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

РУССКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

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

Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

НЕЙРОХИРУРГИЯ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОНКО ПАТОЛОГИЯ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Тазовая хирургия и онкология
ИЗДАНИЕ посвящено в области деятельности и научных исследований рака

Российский Биотерапевтический Журнал
Rossiyskiy Bioterapevticheskiy Zhurnal

КЛИНИЦИСТ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

САРКОМЫ
костей, мягких тканей и опухоли кожи

СА
A Cancer Journal for Clinicians. Русское издание

MD-ONCO
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Г А З Е Т Ы

Онкология Сегодня
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ ОНКОЛОГОВ

Урология сегодня
специализированное издание для урологов

СОВРЕМЕННАЯ КАРДИОЛОГИЯ

ПЕДИАТРИЯ СЕГОДНЯ
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ГАЗЕТА ДЛЯ ПЕДИАТРОВ

Акушерство и гинекология сегодня

Московская Эндокринология СЕГОДНЯ

Гастроэнтерология СЕГОДНЯ

НЕВРОЛОГИЯ СЕГОДНЯ
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ГАЗЕТА ДЛЯ НЕВРОЛОГОВ

**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.

4 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 N.A. Vilenkina

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. 4. 1–60.

© 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/](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 Oncological Department of Surgical Methods of Treatment No. 3 (Coloproctology) 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., MD, PhD, Surgeon-Oncologist of the Oncology Department of Surgical Methods of Treatment No. 7 (tumors of the hepatopancreatobiliary zone) of 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., Chief Scientific Consultant at GMS Hospital; 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)

перед **Gevorkyan:**

Gataullin Ilgiz G., MD, PhD, Professor of the Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine of the Kazan State Medical Academy – a branch of the Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia, Honored Doctor of the Russian Federation, Honored Doctor of the Republic of Tatarstan (Kazan, Russia)

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

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; Chief Oncologist of the K+31 Clinic Network (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, Professor, 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 Oncological Department of Surgical Methods of Treatment No. 3 (Coloproctology) at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Chairman of RCCS (Moscow, Russia)

Matveev Vsevolod B., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor, Member of the EAU Group on Guidelines on Treatment of Prostate Cancer, President of the Russian Association of Oncological Urology, Deputy Director for Science and Innovation of the Executive Office, Head of the Urology Department of the Research Institute of Clinical Oncology N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (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)

Nevoleskikh 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 Engine-

ering – 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, Russia)

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

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

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, Professor of the Russian Academy of Sciences, Scientific Director of the 3rd Surgical Department (Oncoproctology) at A.N. Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Tjulandin Sergey A., MD, PhD, Professor, Chief Researcher of the N.N. Trapeznikov 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, Academician of the Russian Academy of Sciences, 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, Academician of the Russian Academy of Sciences, Scientific Director of A.N. Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Ministry of Health of Russia; President of the Russian Association of Coloproctologists (Moscow, Russia)



Содержание

От редакции 10

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

*С.С. Гордеев, Е.Г. Рыбаков, А.М. Карачун, В.Б. Каушанский, К.А. Цанко, Д.В. Самсонов,
З.З. Мамедли, И.С. Стилиди*

**Выбор оптимального объема хирургического лечения при аноректальной меланоме:
ретроспективный анализ реестра Российского общества специалистов
по колоректальному раку** 11

Б.Б. Ахмедов

**Непосредственные и отдаленные результаты повторных операций по поводу метастазов
злокачественных новообразований в легких** 19

Б.Б. Ахмедов

Факторы прогноза в хирургическом лечении внутригрудных метастазов рака почки 26

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

*И.В. Матвеев, М.А. Данилов, А.В. Климашевич, А.К. Аллахвердиев, А.В. Леонтьев, А.Б. Байчоров,
З.М. Абдулатипова, А.В. Максименко*

**Оптимизация хирургической тактики лечения локализованных форм рака
толстой кишки (обзор литературы)** 33

М.Ю. Федянин

**Кабозантиниб при гепатоцеллюлярном раке: от предклинических экспериментов
к наблюдательным исследованиям** 41

*А.В. Шабунин, Д.Н. Греков, З.А. Багателия, В.М. Кулушев, Н.Ю. Соколов, А.Г. Миненкова,
С.С. Лебедев, М.С. Лебедько*

**Периоперационная химиотерапия в лечении местно-распространенных форм рака
ободочной кишки: обзор литературы** 52

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ 60

Contents

Editorial	10
ORIGINAL REPORT	
<i>S.S. Gordeev, E.G. Rybakov, A.M. Karachun, V.B. Kaushanskiy, K.A. Tsapko, D.V. Samsonov, Z.Z. Mamedli, I.S. Stilidi</i> The optimal surgical volume for anorectal melanoma: a retrospective analysis of the Russian Colorectal Cancer Society registry	12
<i>B.B. Akhmedov</i> Short-term and long-term outcomes of repeated surgeries for lung metastases	19
<i>B.B. Akhmedov</i> Prediction factors in surgical treatment of intragrown kidney cancer metastasis.	26
LITERATURE REVIEW	
<i>I.V. Matveev, M.A. Danilov, A.V. Klimashevich, A.K. Allakhverdiev, A.B. Leontyev, A.B. Baychorov, Z.M. Abdulatipova, A.V. Maksimenko</i> Optimized surgical tactics for localized colon cancer (literature review).	33
<i>M. Yu. Fedyanin</i> Cabozantinib in hepatocellular cancer: from preclinical experiments to observational studies.	41
<i>A.V. Shabunin, D.N. Grekov, Z.A. Bagateliya, V.M. Kulushev, N. Yu. Sokolov, A.G. Minenkova, S.S. Lebedev, M.S. Lebedko</i> Perioperative chemotherapy in the treatment of locally advanced forms of colon cancer: literature review	52
INFORMATION FOR AUTORS	60

ОТ РЕДАКЦИИ



Многоуважаемые коллеги!

В новом номере «Тазовой хирургии и онкологии» мы поговорим о лечении редких онкологических заболеваний и нестандартных решениях в торакальной онкохирургии. В нашем номере представлено всего 3 оригинальных исследования.

Вашему вниманию мы представляем вторую публикацию, основанную на результатах анализа многоцентрового реестра редких заболеваний РОСКР (первая была посвящена результатам химиолучевой терапии у пациентов с раком прямой кишки, осложненным формированием свищей и абсцессов, и опубликована в журнале *Strahlentherapie und Onkologie* в прошлом году). Мы рады, что в рамках многоцентрового сотрудничества можем проводить качественные и актуальные научные исследования. Среди коллектива авторов нашей публикации представители 4 специализированных клиник, из них 3 – национальные медицинские исследовательские центры (НМИЦ). Полученные результаты позволяют пересмотреть принятые подходы к хирургическому лечению аноректальной меланомы. Подробности вы сможете узнать в тексте самой статьи. Мы благодарим коллег за участие и надеемся на дальнейшее сотрудничество.

В серии публикаций Б.Б. Ахмедов аргументирует тактику торакального хирурга-онколога при определении показаний к повторным операциям по поводу метастазов злокачественных новообразований в легких, а также при метастазах рака почки в легких. Эти клинические ситуации редко обсуждаются в научной литературе. Представленный анализ основан на 20-летнем опыте отдела торакоабдоминальной хирургии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина и представляет большой клинический интерес.

Изучив представленные обзоры литературы, мы сможем актуализировать знания о хирургической тактике при раке толстой кишки, а также перспективах использования периоперационной химиотерапии при данном заболевании.

Мы благодарим наших читателей за интерес и надеемся на встречу на Российском конгрессе по коло-ректальному раку в декабре.

*Искренне ваша,
редакционная коллегия*

Выбор оптимального объема хирургического лечения при аноректальной меланоме: ретроспективный анализ реестра Российского общества специалистов по колоректальному раку

С. С. Гордеев¹, Е. Г. Рыбаков², А. М. Карачун³, В. Б. Каушанский⁴, К. А. Цапко², Д. В. Самсонов³, З. З. Мамедли¹, И. С. Стилиди¹

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

²ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А. Н. Рыжих» Минздрава России; Россия, 123423 Москва, ул. Саляма Адиля, 2;

³ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

⁴ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Министерства здравоохранения Краснодарского края; Россия, 350040 Краснодар, ул. Димитрова, 146

Контакты: Сергей Сергеевич Гордеев ss.netoncology@gmail.com

Введение. Аноректальная меланома – редкое злокачественное новообразование, для которого отсутствуют общепринятые стандарты лечения.

Цель исследования – анализ данных реестра редких заболеваний Российского общества специалистов по колоректальному раку по аноректальной меланоме и оценка оптимальной тактики лечения при различной степени распространенности заболевания.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ реестра аноректальных меланом Российского общества специалистов по колоректальному раку за 2000–2020 гг. Из анализа исключали пациентов с метастазами меланомы кожи в толстую кишку, пациентов, прослеженных <6 мес. Анализировали основные клинические характеристики, характер метастазирования при различных стадиях, общую и безрецидивную выживаемость в зависимости от стадии по A. Stefanou и вида хирургического лечения.

Результаты. В исследуемой группе было 16 пациентов с I–IIA стадией, 24 пациента с IIB стадией, 29 пациентов с III стадией и 24 пациента с IV стадией. Трансанальное иссечение было выполнено 15 (93,8 %) пациентам с I–IIA стадией, 15 (62,5 %) пациентам с IIB стадией, 2 (6,9 %) пациентам с III стадией и 8 (33,3 %) пациентам с IV стадией. Брюшно-промежностная экстирпация (БПЭ) прямой кишки была выполнена 7 (29,2 %) пациентам с IIB стадией, 22 (75,9 %) пациентам с III стадией, 7 (29,2 %) пациентам с IV стадией и не была выполнена ни одному из пациентов с I–IIA стадией. Двухлетняя общая выживаемость составила 74,5; 49,4; 64,3 и 10,4 % при I–IIA, IIB, III и IV стадии соответственно, 2-летняя БРВ – 67,0; 23,4 и 34,1 % при I–IIA, IIB и III стадии соответственно. Медиана общей выживаемости при неметастатических случаях составила 17,8; 38,3 и 27,9 мес для нехирургического лечения, трансанального иссечения и БПЭ прямой кишки соответственно, медиана безрецидивной выживаемости – 6,0; 14,1 и 12,0 мес.

Выводы. Выполнение БПЭ прямой кишки следует рассматривать у пациентов с IIB и III стадиями аноректальной меланомы по A. Stefanou. У остальных пациентов при технической возможности следует выполнять трансанальное иссечение.

Ключевые слова: аноректальная меланома, меланома анального канала, меланома прямой кишки, трансанальное иссечение, брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки

Для цитирования: Гордеев С. С., Рыбаков Е. Г., Карачун А. М. и др. Выбор оптимального объема хирургического лечения при аноректальной меланоме: ретроспективный анализ реестра Российского общества специалистов по колоректальному раку. Тазовая хирургия и онкология 2022;12(4):11–8. DOI: 10.17650/2686-9594-2022-12-4-11-18

The optimal surgical volume for anorectal melanoma: a retrospective analysis of the Russian Colorectal Cancer Society registry

S.S. Gordeev¹, E.G. Rybakov², A.M. Karachun³, V.B. Kaushanskiy⁴, K.A. Tsapko², D.V. Samsonov³, Z.Z. Mamedli¹, I.S. Stilidi¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

²A.N. Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology, Ministry of Health of Russia; 2 Salyama Adilya St., Moscow 123423, Russia;

³N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;

⁴Clinical Oncological Dispensary No. 1, Ministry of Health of the Krasnodar Region; 146 Dimitrova St., Krasnodar 350040, Russia

Contacts: Sergey Sergeevich Gordeev ss.netoncology@gmail.com

Background. Anorectal melanoma is a rare malignancy without established standard treatment.

Aim. To analyse the Russian Colorectal Cancer Society melanoma registry and to assess optimal surgery with regard to the extent of the disease.

Materials and methods. A retrospective analysis of the Russian Colorectal Cancer Society registry was carried out during 2000–2020. Patients with cutaneous melanoma colonic metastases as well as patients with less than 6 months follow-up were excluded. Basic patient group characteristics, overall and disease-free survival (were analyzed depending on disease stage (by A. Stefanou) and surgery type.

Results. 16 patients had stage I–IIA, 24 – stage IIB, 29 patients – stage III and 24 patients – stage IV disease. Wide local excision was performed in 15 (93.8 %) patients with stage I–IIA, 15 (62.5 %) patients with stage IIB, 2 (6.9 %) patients with stage III, and 8 (33.3 %) patients with stage IV disease. Abdomino-perineal excision (APE) was performed in 0 patients with stage I–IIA, 7 (29.2 %) patients with stage IIB, 22 (75.9 %) patients with stage III, and 7 (29.2 %) patients with stage IV disease. 2-year overall survival was 74.5 % in stage I–IIA, 49.4 % in stage IIB, 64.3 % in stage III, and 10.4 % in stage IV disease; 2-year disease-free survival was 67 %, 23.4 %, 34.1 % in stage I–IIA, IIB, III disease accordingly. Median overall survival was 17.8 months, 38.3 months and 27.9 months for non-surgical treatment, wide local excision and APR in non-metastatic patients accordingly. Median disease-free survival was 6.0 months, 14.1 months and 12.0 months for non-surgical treatment, wide local excision and APR in non-metastatic patients accordingly.

Conclusions. APR should be considered in patients with stage IIB and stage III (by A. Stefanou) anorectal melanoma. Wide local excision is the preferred treatment in other patients.

Keywords: anorectal melanoma, anal melanoma, rectal melanoma, wide local excision, abdominoperineal excision

For citation: Gordeev S.S., Rybakov E.G., Karachun A.M. et al. The optimal surgical volume for anorectal melanoma: a retrospective analysis of the Russian Colorectal Cancer Society registry. *Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology* 2022;12(4):11–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/2686-9594-2022-12-4-11-18

Введение

Аноректальные меланомы – наиболее распространенные из первичных меланом желудочно-кишечного тракта, на их долю приходится более 50 % случаев данной группы заболеваний [1]. Они имеют ряд значимых молекулярно-генетических отличий от меланом кожи, что делает необходимым использование отдельных подходов к планированию лечения [2]. При этом в литературе описано всего несколько сотен случаев аноректальных меланом, преимущественно в рамках серий клинических наблюдений или анализов неспециализированных регистров [3]. Дефицит доказательных данных делает актуальным дальнейшее изучение данного заболевания.

Цель настоящего исследования – анализ данных регистра редких заболеваний Российского общества специалистов по колоректальному раку (РОСКР) по аноректальной меланоме и оценка оптимальной тактики лечения при различной степени распространенности заболевания.

Материалы и методы

Работа основана на ретроспективном анализе реестра аноректальных меланом РОСКР. Основной для данного реестра послужили данные архива ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России за 2000–2020 гг. В последующем к работе реестра подключились еще 8 клиник из различных регионов России.

В анализ включали данные всех пациентов с гистологически верифицированной аноректальной меланомой из реестра, в том числе пациентов с первично-множественными злокачественными новообразованиями и случаи диссеминированного поражения. Из анализа исключали пациентов с метастазами меланомы кожи в толстую кишку, пациентов, у которых отсутствуют данные об отдаленных результатах лечения (или прослеженность <6 мес).

Изучали основные клинические характеристики группы пациентов, характер метастазирования при различных стадиях, а также отдаленные результаты

лечения в зависимости от стадии заболевания и метода хирургического лечения.

Стадирование аноректальной меланомы проводили с использованием универсальной системы стадирования редких заболеваний (локализованная, местно-распространенная и диссеминированная), а также с использованием классификации А. Stefanou [4].

Статистическую обработку материала выполняли с использованием программы IBM SPSS v. 23, анализ выживаемости – методом Каплана–Мейера, сравнение выживаемости в различных группах – методом *log-rank*-тест.

Результаты

Процесс набора пациентов схематично представлен на рис. 1.

Большинство (65 (69,9 %)) пациентов получали лечение в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, еще 28 (30,1 %) – в различных клиниках, участвующих в работе реестра РОСКР. В табл. 1 мы проанализировали общие характеристики исследуемой группы.

Аноректальная меланома чаще отмечалась у пациентов старше 50 лет, чаще у женщин. У 10 (10,8 %) пациентов было несколько злокачественных новообразований: у 8 аноректальная меланома была метастатическим первично-множественным злокачественным новообразованием, у 2 пациенток диагностирован синхронный рак ободочной кишки (аденокарцинома). Исходно у 74,2 % пациентов размер опухоли был <4 см.

При распределении по универсальной системе стадирования редких злокачественных новообразований у 40 (43 %) пациентов была локализованная аноректальная меланома, у 29 (31,2 %) – местно-распространенная и у 24 (25,8 %) – диссеминированная.

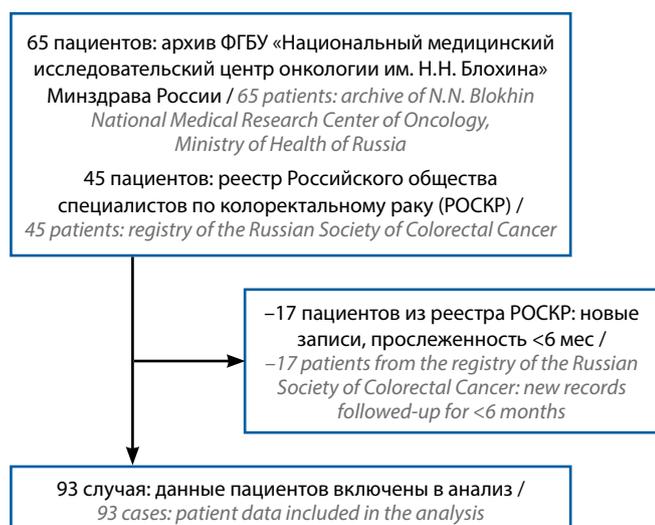


Рис. 1. Включение пациентов в исследуемую группу
Fig. 1. Patient enrollment

Таблица 1. Характеристика пациентов с аноректальной меланомой
Table 1. Characteristics of patients with anorectal melanoma

Показатель Parameter	Число пациентов, n Number of patients, n	Доля пациентов, % Proportion of patients, %
Пол: Sex:		
мужской male	26	28,0
женский female	67	72,0
Возраст, лет: Age, years:		
<30	2	2,2
30–50	13	14,0
50–70	53	57,0
>70	25	26,9
Статус по ECOG: ECOG performance status:		
0	47	50,5
1	37	39,8
2	9	9,7
Локализация меланомы: Melanoma location:		
анальный канал anal canal	78	83,9
прямая кишка rectum	15	16,1
Пигментация: Pigmentation:		
беспигментная non-pigmented	37	39,8
пигментная pigmented	56	60,2
Размер, см: Size, cm:		
<2	27	29,0
2–4	42	45,2
>4	24	25,8

Стадирование по классификации А. Stefanou представлено в табл. 2.

Таблица 2. Стадирование аноректальной меланомы по классификации А. Stefanou

Table 2. Staging of anorectal melanoma (A. Stefanou classification)

Стадия Stage	Число пациентов, n Number of patients, n	Доля пациентов, % Proportion of patients, %
IA	1	1,1
IB	6	6,5
IIA	9	9,7
IIB	24	25,8
III	29	31,2
IV	24	25,8

У 6 (16 %) пациентов из 32 диагностирован мультицентрический рост очагов меланомы в анальном канале и прямой кишке. Следует отметить, что данный критерий было возможно установить только при проведении аноскопии, при магнитно-резонансной томографии малого таза он не определялся.

Мы изучили характер локорегионарного метастазирования у пациентов с аноректальной меланомой III стадии по А. Stefanou (табл. 3).

Таблица 3. Частота поражения различных групп лимфоузлов при аноректальной меланоме III стадии, n = 29

Table 3. Frequency of involvement of different groups of lymph nodes in patients with stage III melanoma, n = 29

Группа лимфатических узлов Group of lymph nodes	Число пациентов, n Number of patients, n	Доля пациентов, % Proportion of patients, %
Только мезоректальные Mesorectal only	17	58,6
Только паховые Inguinal only	3	10,3
Мезоректальные и паховые Mesorectal and inguinal	6	20,7
Паховые и тазовые Inguinal and pelvic	1	3,4
Мезоректальные и тазовые Mesorectal and pelvic	1	3,4
Мезоректальные, паховые и тазовые Mesorectal, inguinal, and pelvic	1	3,4

Также мы изучили особенности метастазирования у 24 пациентов с метастатическим заболеванием (табл. 4).

У 16 (66,7 %) пациентов имелись метастазы в печени, у 3 (12,5 %) было изолированное поражение легких. Другие формы диссеминации заболевания встречались реже.

Среди 69 пациентов с неметастатической аноректальной меланомой 61 была проведена попытка радикального лечения: 32 (52,5 %) было выполнено трансанальное иссечение опухоли, 29 (47,5 %) – брюшно-промежностная экстирпация (БПЭ) прямой кишки. Среди оставшихся 8 пациентов 6 получали различные виды паллиативного лечения, 2 отказались от любых видов лечения.

Все операции (как местные иссечения, так и БПЭ прямой кишки) были выполнены в объеме R0. В табл. 5 представлена информация о проведенном лечении в зависимости от стадии заболевания.

При аноректальной меланоме стадии ниже ПА выполняли только трансанальное иссечение, даже при ПВ стадии (глубина инвазии >4 мм) БПЭ выполнили только 29,2 % пациентов. При III стадии БПЭ

Таблица 4. Характер метастазирования у пациентов с диссеминированными аноректальными меланомами, n = 24

Table 4. Types of metastases in patients with disseminated anorectal melanomas, n = 24

Зона метастазирования Metastasis area	Число пациентов, n Number of patients, n	Доля пациентов, % Proportion of patients, %
Регионарные лимфатические узлы Regional lymph nodes		
Нет None	13	54,2
Только мезоректальные Mesorectal only	6	25
Только паховые Inguinal only	3	12,5
Паховые и тазовые Inguinal and pelvic	1	4,2
Мезоректальные, паховые и тазовые Mesorectal, inguinal, and pelvic	1	4,2
Метастазы Metastases		
Только печень Only liver	7	29,2
Только легкие Only lungs	3	12,5
Только кости Only bones	1	4,2
Только яичники Only ovaries	1	4,2
Только мягкие ткани Only soft tissues	1	4,2
Печень и другие органы Liver and other organs	9	37,5
Метастазы по брюшине, в лимфатических узлах брыжейки тонкой кишки Metastases in the peritoneum, mesenteric lymph nodes, and lymph nodes of the small intestine	1	4,2

прямой кишки была основным методом радикального лечения – ее выполнили у 75,9 % пациентов. Местное иссечение при III стадии аноректальной меланомы выполнили 1 пациентке в связи с отказом от БПЭ прямой кишки, другой пациентке выполнили местное иссечение в сочетании с паховой лимфодиссекцией.

Медиана наблюдения составила 17,8 (2,0–251,3) мес. Среди пациентов с I–III стадией частота рецидивов была достоверно выше после местного иссечения, чем после БПЭ прямой кишки: у 22 (68,8 %) из 32 и у 9 (31 %) из 29 соответственно (p = 0,005). При этом только у 7 (10,1 %) пациентов имелись изолированные

рецидивы аноректальной меланомы без признаков системного прогрессирования заболевания. Среди пациентов с IV стадией рецидив развился только в 1 (12,5 %) случае после трансанального иссечения. Метастазы развились у 45 (65,2 %) пациентов с исходной I–III стадией заболевания.

При нематастатической аноректальной меланоме частота рецидивов и метастазов слабо коррелировала со стадией заболевания (табл. 6).

Таблица 5. Виды проведенного лечения у пациентов с аноректальной меланомой в зависимости от стадии заболевания, n (%)

Table 5. Treatments used in patients with anorectal melanoma depending on the disease stage, n (%)

Лечение Treatment	Стадии I–IIA (n = 16) Stages I–IIA (n = 16)	Стадия IIB (n = 24) Stage IIB (n = 24)	Стадия III (n = 29) Stage III (n = 29)	Стадия IV (n = 24) Stage IV (n = 24)
Нехирургическое или не проводилось Non-surgical or no treatment	1 (6,3)	2 (8,3)	5 (17,2)	9 (37,5)
Местное иссечение Local excision	15 (93,8)	15 (62,5)	2 (6,9)	8 (33,3)
Брюшно-промежностная экстирпация Abdominoperineal resection	0	7 (29,2)	22 (75,9)	7 (29,2)

Таблица 6. Частота рецидивов и метастазов в зависимости от стадии заболевания, n (%)

Table 6. Incidence of recurrence and metastases depending on the disease stage, n (%)

Вид прогресси- рования Type of progression	Стадии I–IIA (n = 16) Stages I–IIA (n = 16)	Стадия IIB (n = 24) Stage IIB (n = 24)	Стадия III (n = 29) Stage III (n = 29)
Рецидивы Recurrence	10 (62,5)	13 (54,2)	8 (27,6)
Метастазы Metastases	9 (56,3)	15 (62,5)	21 (72,4)

У пациентов с I–IIA стадией заболевания рецидивы развивались достоверно чаще, чем у пациентов с III стадией ($p = 0,03$), что могло быть связано с частотой выполнения БПЭ прямой кишки (0 и 75,9 % соответственно).

График общей выживаемости (ОВ) в зависимости от исходной стадии аноректальной меланомы представлен на рис. 2.

Двухлетняя ОВ составила 74,5 % при I–IIA стадии, 49,4 % при IIB стадии, 64,3 % при III стадии и 10,4 % при IV стадии; медиана ОВ – 53,1; 20,8; 34,9 и 9,0 мес соответственно. Различия были достоверны между группами пациентов с I–IIA и IIB стадиями ($p = 0,04$), а также между группами пациентов с IIB и III стадиями ($p = 0,05$). Выживаемость пациентов с аноректальной меланомой IV стадии была достоверно ниже ($p < 0,001$) по сравнению со всеми другими группами. Следует отметить, что ОВ была выше у пациентов с III стадией аноректальной меланомы, чем у пациентов с IIB стадией. Достоверных различий в ОВ пациентов с I–IIA и III стадиями не отмечено ($p = 0,912$). График безрецидивной выживаемости (БРВ) представлен на рис. 3.

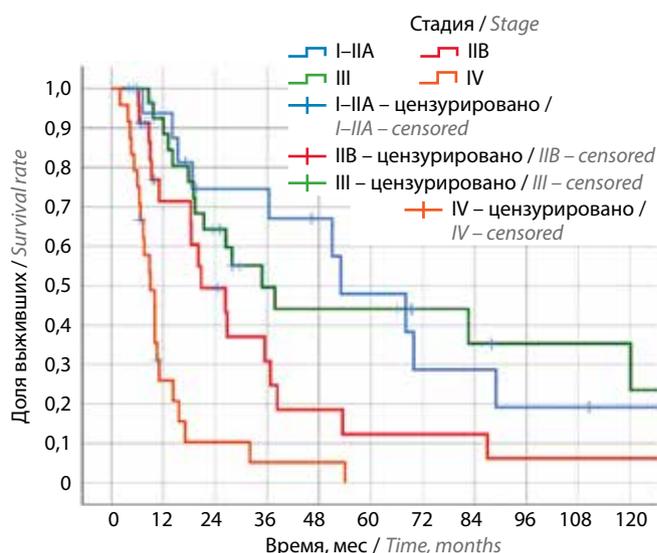


Рис. 2. Общая выживаемость пациентов с нематастатической аноректальной меланомой в зависимости от стадии

Fig. 2. Overall survival of patients with non-metastatic anorectal melanoma depending on the disease stage

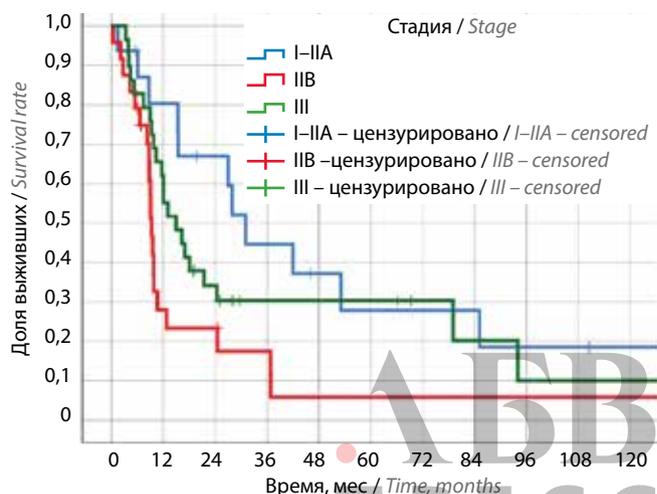


Рис. 3. Безрецидивная выживаемость пациентов с нематастатической аноректальной меланомой в зависимости от стадии

Fig. 3. Relapse-free survival of patients with non-metastatic anorectal melanoma depending on the disease stage

При аноректальной меланоме I–IIA стадии 2-летняя БРВ составила 67 %, при IIB стадии – 23,4 %, при III стадии – 34,1 %; медиана БРВ – 31,0; 9,3 и 15 мес соответственно. Различия были достоверны между группами пациентов с I–IIA и IIB стадиями ($p = 0,01$), а между группами пациентов с IIB и III стадиями ($p = 0,07$) – близки к достоверности.

Следует отметить, что в общей группе пациентов с локализованными и местно-распространенными формами заболевания выполнение БПЭ прямой кишки не повышало ОВ по сравнению с трансанальным иссечением (рис. 4).

Медиана ОВ составила 17,8; 38,3 и 27,9 мес для нехирургического лечения, трансанального иссечения и БПЭ прямой кишки соответственно. Достоверными были только различия между группами нехирургического лечения и местного иссечения ($p = 0,013$).

График БРВ в зависимости от проведенного лечения представлен на рис. 5.

Медиана БРВ составила 6,0; 14,1 и 12 мес для нехирургического лечения, трансанального иссечения и БПЭ прямой кишки соответственно. Достоверных различий в зависимости от вида хирургического лечения также не отмечено ($p = 0,847$).

Обсуждение

Наша работа обобщает наиболее крупный в России опыт лечения аноректальной меланомы.

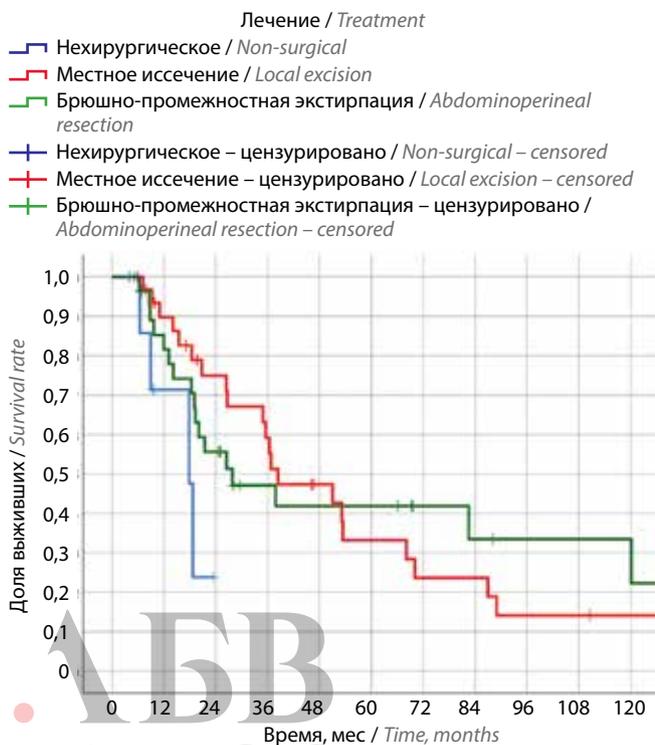


Рис. 4. Общая выживаемость пациентов с неметастатической аноректальной меланомой в зависимости от варианта лечения

Fig. 4. Overall survival of patients with non-metastatic anorectal melanoma depending on their treatment

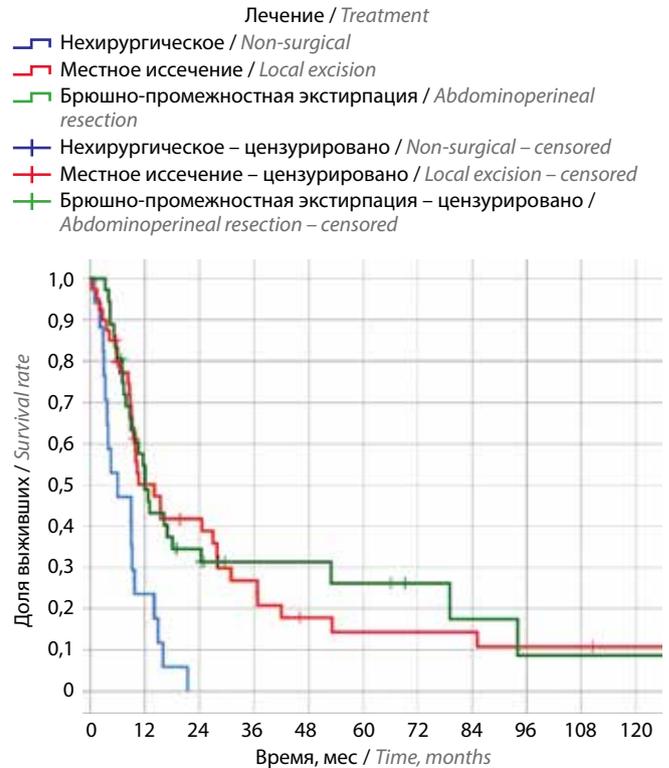


Рис. 5. Безрецидивная выживаемость пациентов с неметастатической аноректальной меланомой в зависимости от варианта лечения

Fig. 5. Relapse-free survival of patients with non-metastatic anorectal melanoma depending on their treatment

Полученные нами в ходе анализа отдаленные результаты лечения сопоставимы с опубликованными ранее в литературе: при неметастатической аноректальной меланоме 3-летняя ОВ составляет 32 % по данным SEER и 32,3 % по данным регистра Нидерландов [5, 6]. При этом в нашем исследовании, как и в этих работах, ни ОВ, ни БРВ не отличались в зависимости от выполнения трансанального иссечения опухоли или БПЭ прямой кишки в общей группе пациентов ($p = 0,847$).

Аргументы в пользу выполнения БПЭ прямой кишки становятся очевидными при анализе результатов лечения при различных стадиях заболевания и использовании классификации А. Stefanou [4], которая учитывает глубину инвазии опухоли. Неожиданно высокими оказались показатели ОВ в подгруппе пациентов с аноректальной меланомой с метастазами в регионарные лимфатические узлы: 2-летняя ОВ составила 64,3 % по сравнению с 49,4 % при IIB стадии ($p = 0,05$). Единственное, чем можно объяснить такие различия, это значительно более частым выполнением БПЭ прямой кишки при III стадии (у 75,9 и 29,2 % пациентов соответственно). При этом в литературе данных о результатах лечения аноректальной меланомы с локорегионарными метастазами крайне мало: в анализе регистра SEER отсутствуют данные о результатах лечения в зависимости от объема операции при различных стадиях [6],

в анализе регистра Нидерландов было только 32 пациента с местно-распространенной аноректальной меланомой, из них 23 выполнена БПЭ прямой кишки [5]. Как и в этих исследованиях, нам не удалось провести анализ выживаемости в зависимости и от объема операции, и от стадии опухолевого процесса. Однако мы не нашли других клинических факторов, помимо метода хирургического лечения, которые бы позволяли объяснить более высокую ОВ при аноректальной меланоме III стадии по сравнению с ПВ стадией. Также в рамках ретроспективного анализа реестра невозможно контролировать качество предоперационного стадирования, потенциально у каждого 4-го пациента (26 %) с ПВ стадией могут иметься не выявленные исходно метастазы в регионарных лимфатических узлах [5]. Мы рассматриваем это как возможную причину столь низких показателей ОВ и БРВ в данной подгруппе.

Таким образом, мы ставим под сомнение распространенный вывод других авторов о равной эффективности БПЭ прямой кишки и трансанального иссечения аноректальной меланомы, поскольку во всех ранее проведенных анализах обобщались результаты лечения пациентов с I–III [7–10] или даже I–IV стадиями заболевания [11–14]. Результаты лечения пациентов с III стадией аноректальной меланомы в зависимости от объема операции ранее изучали только E. Jutten и соавт. [5] (однако сравниваемые группы были слишком малы для объективного анализа – 23 и 9 пациентов), а также H. Chen и соавт. (работа основана на анализе регистра SEER) [6]. Последнее исследование представляет наибольший интерес, однако в рамках ретроспективного анализа невозможно было установить факторы выбора того или иного объема хирургического лечения. Вероятно, были причины, по которым некоторым пациентам с аноректальной меланомой III стадии выполняли заведомо паллиативные операции. Кроме того, тенденция к лучшим результатам лечения

отмечалась в группе БПЭ прямой кишки: медиана ОВ составила 23 и 18 мес соответственно, $p = 0,583$.

В рамках несравнительного ретроспективного исследования результатов лечения 51 пациента с аноректальной меланомой с поражением регионарных лимфатических узлов H. Wanebo и соавт. сообщили о 5-летней выживаемости без признаков заболевания у 17 % пациентов после БПЭ прямой кишки [15]. Следует признать, что на момент анализа это единственный метод, позволяющий достигнуть стойкого излечения у этих 17 % пациентов.

Безусловно, выполнение БПЭ прямой кишки позволяет дать шанс на выздоровление далеко не всем пациентам. Как по данным литературы, так и в нашей работе результаты лечения не различаются в зависимости от объема операции в общей группе пациентов ($p = 0,847$ для БРВ). Возможно, свое применение найдет метод определения сторожевых лимфатических узлов, как при меланоме кожи [10, 14, 16]. Наше исследование ограничено ретроспективным характером анализа и сравнительно небольшим числом пациентов, что делает невозможным изучение преимуществ той или иной методики в узких подгруппах. Необходимы расширение существующего реестра редких заболеваний и проспективный набор данных в различных клиниках.

Выводы

Таким образом, мы можем заключить, что трансанальное иссечение должно оставаться основным методом лечения для большинства пациентов с аноректальной меланомой, однако выполнение БПЭ прямой кишки всегда должно индивидуально обсуждаться на мультидисциплинарных консилиумах, особенно при наличии данных о глубине инвазии опухоли >4 мм и наличии поражения регионарных лимфатических узлов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Cheung M.C., Perez E.A., Molina M. et al. Defining the role of surgery for primary gastrointestinal tract melanoma. *J Gastrointest Surg* 2008;12(4):731–8. DOI: 10.1007/s11605-007-0417-3
- Newell F., Kong Y., Wilmott J. et al. Whole-genome landscape of mucosal melanoma reveals diverse drivers and therapeutic targets. *Nat Commun* 2019;10(1):3163. DOI: 10.1038/s41467-019-11107-x
- Yde S.S., Sjoegren P., Heje M., Stolle L. Mucosal melanoma: a literature review. *Curr Oncol Rep* 2018;20(3):28. DOI: 10.1007/s11912-018-0675-0
- Stefanou A., Nalamati S.P. Anorectal melanoma. *Clin Colon Rectal Surg* 2011;24(3):171–6.
- Jutten E., Kruijff S., Francken A. et al. Survival following surgical treatment for anorectal melanoma seems similar for local excision and extensive resection regardless of nodal involvement. *Surg Oncol* 2021;37:101558. DOI: 10.1016/j.suronc.2021.101558
- Chen H., Cai Y., Liu Y. et al. Incidence, surgical treatment, and prognosis of anorectal melanoma from 1973 to 2011: a population-based SEER analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(7):e2770.
- Jutten E., Kruijff S., Francken A.B. et al. Surgical treatment of anorectal melanoma: a systematic review and meta-analysis. *BJS Open* 2021;5(6):zrab107. DOI: 10.1093/bjsopen/zrab107
- Menon H., Patel R., Cushman T. et al. Management and outcomes of primary anorectal melanoma in the United States. *Future Oncol* 2020;16(8):329–38.
- Ogata D., Tsutsui K., Namikawa K. et al. Treatment outcomes and prognostic factors in 47 patients with primary anorectal malignant melanoma in the immune therapy era. *J Cancer Res Clin Oncol* 2022. DOI: 10.1007/s00432-022-03933-2
- Iddings D.M., Fleisig A., Chen S. et al. Practice patterns and outcomes for anorectal melanoma in the USA, reviewing three decades of treatment: is more extensive surgical resection beneficial

in all patients? Ann Surg Oncol 2010;17(1):40–4. DOI: 10.1245/s10434-009-0705-0

11. Smith H.G., Glen J., Turnbull N. et al. Less is more: a systematic review and meta-analysis of the outcomes of radical versus conservative primary resection in anorectal melanoma. Eur J Cancer 2020;135:113–20. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.04.041
12. Matsuda A., Miyashita M., Matsumoto S. et al. Abdominoperineal resection provides better local control but equivalent overall survival to local excision of anorectal malignant melanoma: a systematic review. Ann Surg 2015;261(4):670–7. DOI: 10.1097/SLA.0000000000000862
13. Taylor J.P., Stem M., Yu D. et al. Treatment strategies and survival trends for anorectal melanoma: is it time for a change? World J Surg 2019;43(7):1809–19. DOI: 10.1007/s00268-019-04960-w
14. Kolosov A., Leskauskaitė J., Dulskas A. Primary melanoma of the anorectal region: clinical and histopathological review of 17 cases. A retrospective cohort study. Colorectal Dis 2021;23(10):2706–13.
15. Wanebo H.J., Woodruff J.M., Farr G.H., Quan S.H. Anorectal melanoma. Cancer 1981;47(7):1891–900. DOI: 10.1002/1097-0142(19810401)47:7<1891::aid-cnrcr2820470730>3.0.co;2-k
16. Mariolis-Sapsakos T., Malamitsi J., Yakoumakis E. et al. Is sentinel node mapping useful in anorectal melanoma? Hell J Nucl Med 2008;11(1):39–42.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.С. Гордеев / S.S. Gordeev: <https://orcid.org/0000-0002-9303-8379>
Е.Г. Рыбаков / E.G. Rybakov: <https://orcid.org/0000-0002-3919-9067>
З.З. Мамедли / Z.Z. Mamedli: <https://orcid.org/0000-0002-9289-1247>
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. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Funding. 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.

Непосредственные и отдаленные результаты повторных операций по поводу метастазов злокачественных новообразований в легких

Б.Б. Ахмедов

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

Контакты: Бахром Бахтиерович Ахмедов abb_onc@mail.ru

Введение. Отсутствует консенсус относительно оправданности повторных операций по поводу метастазов злокачественных новообразований в легких.

Цель исследования – сравнительный анализ непосредственных и отдаленных результатов после первичных и повторных резекций легких, выполненных по поводу их метастатического поражения.

Материалы и методы. Выполнен ретроспективный анализ историй болезни пациентов, которым выполняли удаление метастазов в легких в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 1997 по 2017 г. В анализ включались пациенты с метастазами колоректального рака, герминогенных опухолей, рака почки, остеогенных сарком и сарком мягких тканей. Основными оцениваемыми параметрами были общая выживаемость и частота послеоперационных осложнений (Clavien–Dindo).

Результаты. В архиве клиники были идентифицированы данные 613 пациентов, которым была выполнена резекция метастазов в легких, из них 65 (10,6 %) пациентам были выполнены повторные операции по поводу метастазов злокачественных новообразований в легких. Единственным прогностическим критерием общей выживаемости для повторных операций по поводу метастазов в легких было их удаление в объеме R0: отношение рисков 7,691; 95 % доверительный интервал 3,163–18,702; $p < 0,001$. Послеоперационные осложнения развились у 48 (7,8 %) больных после первичных операций и у 11 (16,9 %) – после повторных ($p = 0,02$). Послеоперационная летальность отмечена у 5 (0,8 %) и 2 (3,1 %) пациентов соответственно ($p = 0,139$). Частота R0-резекций составила 576 (94 %) и 57 (87,7 %) соответственно ($p = 0,065$). Пятилетняя общая выживаемость составила 53 % у пациентов, которым было выполнено повторное удаление метастазов, и 61,2 % у пациентов, оперированных однократно ($p = 0,91$).

Выводы. Повторное удаление резектабельных метастазов злокачественных новообразований в легких позволяет добиться отдаленных результатов, сопоставимых с таковыми при первичном лечении. Выполнение повторных операций связано с повышенным риском развития послеоперационных осложнений, но не послеоперационной летальности.

Ключевые слова: метастазы в легких, повторные операции, хирургическое лечение, послеоперационные осложнения

Для цитирования: Ахмедов Б.Б. Непосредственные и отдаленные результаты повторных операций по поводу метастазов злокачественных новообразований в легких. Тазовая хирургия и онкология 2022;12(4):19–25. DOI: 10.17650/2686-9594-2022-12-4-19-25

Short-term and long-term outcomes of repeated surgeries for lung metastases

B. B. Akhmedov

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

Contacts: Bahrom Bakhtierovich Akhmedov abb_onc@mail.ru

Background. There is still no consensus on the feasibility of repeated surgeries for lung metastases.

Aim. To compare the short-term and long-term outcomes of primary and repeated surgeries for lung metastases.

Materials and methods. This retrospective study included patients with lung metastases from colorectal cancer, germ cell tumors, renal cell carcinoma, osteogenic sarcomas, and soft tissue sarcomas operated on in N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology between 1997 and 2017. Overall survival and the incidence of postoperative complications (Clavien–Dindo classification) were the main parameters evaluated.

ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ

Results. We identified 613 patients who had undergone resection of lung metastases; of them, 65 patients (10.6) had had repeated surgeries for lung metastases. R0 resection was the only prognostic factor for overall survival in patients with repeated surgeries for lung metastases (hazard ratio 7.691; 95 % confidence interval 3.163–18.702; $p < 0.001$). Postoperative complications were observed in 48 patients after primary surgeries (7.8 %) and 11 patients after repeated surgeries (16.9 %) ($p = 0.02$). Five patients after primary surgeries (0.8 %) and 2 patients after secondary surgeries (3.1 %) died ($p = 0.139$). R0 resections were achieved in 576 (94 %) and 57 (87.7 %) patients after primary and secondary surgeries, respectively ($p = 0.065$). The five-year overall survival rate was 61.2 % after primary surgery and 53 % after repeated surgery ($p = 0.91$).

Conclusions. Repeated surgeries for resectable lung metastases ensure long-term outcomes comparable to those after primary operations. Repeated surgeries are associated with an increased risk of postoperative complications, but not postoperative mortality.

Keywords: lung metastases, repeated surgeries, surgical treatment, postoperative complications

For citation: Akhmedov B.B. Short-term and long-term outcomes of repeated surgeries for lung metastases. Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology 2022;12(4):19–25. (In Russ.). DOI: 10.17650/2686-9594-2022-12-4-19-25

Введение

Целесообразность повторного удаления метастазов в легких является спорным вопросом в научной литературе. Существуют мнения как в пользу [1], так и против выполнения подобных вмешательств [2]. Доступны только данные ретроспективных исследований с небольшим числом пациентов. В рамках подобных анализов возможно только оценить вероятность достижения долгосрочной выживаемости при однократных и повторных операциях на легких по поводу метастатического поражения. Так, A.W. Kim и соавт. показали, что 5-летняя выживаемость схожа при первичных и повторных резекциях легких по поводу метастазов колоректального рака (КРР): 23 и 29 % соответственно [2]. W. Jungraithmayr и соавт. в серии наблюдений 9 пациентов выдвинули гипотезу, что повторные операции по поводу метастазов злокачественных новообразований (ЗНО) в легких оправданы даже в объеме пневмонэктомии и позволяют достичь 3-летней выживаемости 34 % [3]. Отдельные авторы демонстрируют и более высокие результаты. Так, по данным A. Nachimaqi и соавт., 5-летняя выживаемость пациентов после повторных удалений метастазов КРР в легких составила 64 % [4].

Более того, ряд авторов показывают, что отдаленные результаты лечения пациентов, которым было выполнено несколько операций по поводу метастазов в легких, лучше, чем после однократных операций; такие данные получены для метастазов сарком [5] и КРР [6]. Все подобные данные получены ретроспективно, и интерпретировать их следует с большой осторожностью. Можно предположить, что в группу повторных резекций попадают пациенты с прогностически более благоприятными формами заболевания, склонными к олигометастатическому прогрессированию. Отсутствуют данные, которые бы позволили точно охарактеризовать данную группу и провести сравнительный анализ выживаемости при проведении хирургического и лекарственного лечения. Также нельзя исключить, что искусственная селекция проводится уже на этапе

формирования исследуемых групп и статистического анализа: в группу повторных резекций попадают только пациенты, у которых такая операция была возможна и которые дожили до этой операции. Это также можно отнести к факторам искусственной селекции пациентов, невозможным с точки зрения доказательной медицины [7].

Таким образом, на основании данных литературы мы можем говорить о том, что повторные резекции легких по поводу метастазов ЗНО позволяют у ряда пациентов достичь долгосрочной выживаемости. Однако анализ собственного опыта подобных операций остается актуальной задачей в отсутствие рандомизированных исследований. Также необходим анализ эффективности таких вмешательств при метастазах различных ЗНО, поскольку данные литературы фокусируются преимущественно на лечении метастазов КРР и сарком [4, 8–12].

В связи с этим целью нашего исследования был сравнительный анализ непосредственных и отдаленных результатов лечения пациентов, которым были выполнены однократные и повторные резекции легких по поводу метастазов с учетом вида ЗНО.

Материалы и методы

Данная работа представляет собой ретроспективное исследование, основанное на анализе архива отдела торакоабдоминальной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России за 1997–2017 гг. В анализ включали всех пациентов, которым выполняли повторные хирургические вмешательства по поводу метастазов КРР, герминогенных опухолей, рака почки, остеогенных сарком и сарком мягких тканей в легких. Из исследования исключали пациентов, у которых диагноз метастатического поражения был исключен после гистологического исследования операционного материала (пациенты с туберкулезом, другими доброкачественными новообразованиями), а также пациентов с внелегочными метастазами.

С целью оценки распространенности опухолевого процесса всем пациентам выполняли компьютерную томографию грудной клетки. Дополнительные обследования для исключения внелегочных метастазов проводили индивидуально, по усмотрению лечащего врача. При технической доступности всем пациентам выполняли пункцию новообразований до хирургического лечения.

Решение о хирургическом лечении метастазов в легких принимали на консилиуме с участием торакального хирурга-онколога, химиотерапевта, лучевого терапевта. Объем операции и хирургический доступ определял оперирующий хирург с учетом индивидуальных особенностей пациента. Стандартные объемы операций включали выполнение атипичных резекций легких, лобэктомий, сегментэктомий.

Послеоперационные осложнения оценивали по шкале Clavien–Dindo [13, 14]. Послеоперационные осложнения и летальность оценивали в течение 30 дней после операции.

Общую выживаемость (ОВ) рассчитывали от даты выполнения первой операции по поводу метастазов в легких до даты последнего наблюдения пациента или его смерти. Использовали метод Каплана–Мейера, для сравнения различий применяли *log-rank*-тест. Анализ факторов, влияющих на ОВ, выполняли с использованием Соx-регрессии. Для сравнения медиан использовали тест Манна–Уитни, для сравнения качественных критериев – тест χ^2 с поправкой Йетса. Использовали доверительный интервал 95 % и двухсторонний *p*. Для

статистического анализа применяли программу SPSS версии 20.

Результаты

В архиве клиники были идентифицированы данные 613 пациентов, которым была выполнена резекция метастазов в легких, из них 65 (10,6 %) пациентам были выполнены повторные операции по поводу метастазов ЗНО в легких. Эти пациенты были включены в исследуемую группу, общая характеристика представлена в табл. 1.

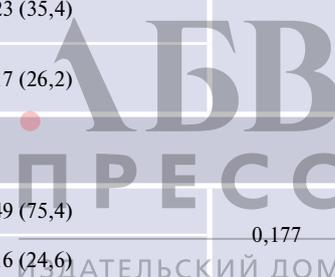
Распределение по видам заболеваний достоверно различалось у пациентов, которым выполняли первичные и повторные операции по поводу метастазов ЗНО. В исследуемой группе было больше пациентов с метастазами КРР и различных видов сарком. При этом у 21 (52,5 %) из 40 пациентов с повторными операциями по поводу метастазов сарком в легких и у 9 (56,3 %) из 16 пациентов с повторными резекциями метастазов КРР в дальнейшем были выполнены третьи операции. При повторных операциях реже использовали торакоскопический доступ ($p = 0,016$). По остальным критериям группы первичных и повторных операций были сопоставимы.

Среди пациентов, которым были выполнены повторные операции, при первой резекции метастазов у 32 (49,2 %) больных был использован торакоскопический и у 33 (50,8 %) – торакотомный доступ. Наиболее часто – у 51 (78,5 %) – повторные операции выполняли по поводу появления новых очагов в легких.

Таблица 1. Характеристика групп пациентов, которым были выполнены первичные и повторные операции по поводу метастазов злокачественных новообразований

Table 1. Characteristics of patients who had undergone primary or repeated surgeries for cancer metastases

Характеристика Characteristics	Первичные операции, <i>n</i> (%) Primary surgeries, <i>n</i> (%)	Повторные операции, <i>n</i> (%) Repeated surgeries, <i>n</i> (%)	<i>p</i>
Вид злокачественного новообразования Tumor type			
Герминогенная опухоль Germ cell tumor	211 (34,4)	3 (4,6)	<0,0001
Колоректальный рак Colorectal cancer	100 (16,3)	16 (24,6)	
Рак почки Renal cell carcinoma	102 (16,6)	6 (9,2)	
Остеосаркома Osteosarcoma	120 (19,6)	23 (35,4)	
Мягкотканная саркома Soft tissue sarcoma	80 (13,1)	17 (26,2)	
Количество метастазов Number of metastases			
<3	505 (82,4)	49 (75,4)	0,177
≥3	108 (17,6)	16 (24,6)	



Окончание табл. 1
End of table 1

Характеристика Characteristics	Первичные операции, <i>n</i> (%) Primary surgeries, <i>n</i> (%)	Повторные операции, <i>n</i> (%) Repeated surgeries, <i>n</i> (%)	<i>p</i>
Размер метастазов, см Size of metastases, sm			
<3	464 (75,7)	46 (70,8)	0,449
≥3	149 (24,3)	19 (29,2)	
Хирургический доступ Surgical approach			
Торакотомия Thoracotomy	354 (57,7)	48 (73,8)	0,016
Двухсторонняя (торакоскопия + торакотомия) Bilateral (thoracoscopy + thoracotomy)	8 (1,3)	2 (3,1)	
Видеоторакоскопия Video-assisted thoracoscopy	251 (40,9)	15 (23,1)	
Объем операции Surgery volume			
Пневмонэктомия Pneumonectomy	9 (1,5)	3 (4,6)	0,237
Лобэктомия Lobectomy	130 (21,2)	16 (24,6)	
Атипичная резекция Atypical resection	447 (72,9)	43 (66,1)	
Эксплоративная операция Exploratory surgery	7 (1,1)	3 (4,6)	
Другое Other	20 (3,3)	≥	
Комбинированные операции Combination surgeries			
Да Yes	89 (14,5)	7 (10,8)	0,461
Нет No	524 (85,5)	58 (89,2)	

У 5 (7,7 %) пациентов был отмечен продолженный рост ранее резецированных метастазов, и еще у 5 (7,7 %) – рецидив (спустя >6 мес с момента первой резекции легкого). Во всех случаях очаги оставались солитарными. У 4 (6,2 %) пациентов операции выполняли с паллиативной или симптоматической целью на фоне отсутствия ресурсов химиотерапевтического лечения.

У 7 (10,8 %) пациентов повторные операции были комбинированными: резекция перикарда и диафрагмы выполнена у 4 (6,2 %) пациентов, резекция диафрагмы и ребер – у 2 (3,1 %), резекция ребра – у 1 (0,6 %) пациента. У 3 пациентов, которым операцию планировалось выполнять с симптоматической целью, она была завершена эксплоративной торакотомией.

Анализ частоты послеоперационных осложнений представлен в табл. 2.

Послеоперационные осложнения развились у 48 (7,8 %) больных после первичных операций и у 11 (16,9 %) – после повторных ($p = 0,02$). Послеоперационная летальность отмечена у 5 (0,8 %) и 2 (3,1 %) пациентов соответственно ($p = 0,139$).

У 57 (87,7 %) пациентов повторные операции были выполнены в объеме R0 по сравнению с 576 (94 %) пациентами после первичных операций. Разница также была статистически недостоверна ($p = 0,065$).

Медиана срока наблюдения во всей исследуемой группе составила 60,97 (3–308) мес. График ОВ после первичных и повторных операций представлен на рис. 1.

Таблица 2. Послеоперационные осложнения у пациентов после повторных операций по поводу метастазов в легких, n (%)

Table 2. Postoperative complications in patients after repeated surgeries for lung metastases, n (%)

Осложнение Complication	Первичные операции Primary surgeries	Повторные операции Repeated surgeries
Clavien–Dindo II		
Пневмония Pneumonia	26 (4,2)	7 (10,8)
Нагноение операционной раны Surgical wound suppuration	12 (1,9)	2 (3,1)
Clavien–Dindo IIIВ		
Послеоперационное кровотечение Postoperative bleeding	2 (0,3)	–
Несостоятельность культи бронха Bronchial stump dehiscence	1 (0,2)	–
Clavien–Dindo V		
Острое нарушение мозгового кровообращения Acute stroke	2 (0,3)	2 (3,1)
Острый инфаркт миокарда Acute myocardial infarction	2 (0,3)	–
Тромбоэмболия легочной артерии Pulmonary embolism	1 (0,2)	–
<i>Всего</i> <i>Total</i>	<i>46 (7,8)</i>	<i>11 (16,9)</i>

Пятилетняя ОВ составила 53 % у пациентов, которым было выполнено повторное удаление метастазов, и 61,2 % у пациентов, оперированных однократно ($p = 0,91$). Мы также провели анализ ОВ в наиболее репрезентативных нозологических подгруппах пациентов (КРР, остеосаркомы и саркомы мягких тканей).

График ОВ больных КРР при выполнении только первичных или повторных операций по поводу метастазов в легких представлен на рис. 2.

Пятилетняя ОВ составила 60,9 и 64,2 % после первичных и повторных операций соответственно ($p = 0,498$).

График ОВ пациентов с остеосаркомой при выполнении только первичных или повторных операций по поводу метастазов в легких представлен на рис. 3.

Пятилетняя ОВ составила 56,3 и 56,5 % после первичных и повторных операций соответственно ($p = 0,641$).

График ОВ больных с саркомой мягких тканей при выполнении первичных и повторных операций по поводу метастазов в легких представлен на рис. 4.

Пятилетняя ОВ составила 42 и 47,1 % у пациентов, которым было выполнено первичное и повторное удаление метастазов соответственно ($p = 0,664$).

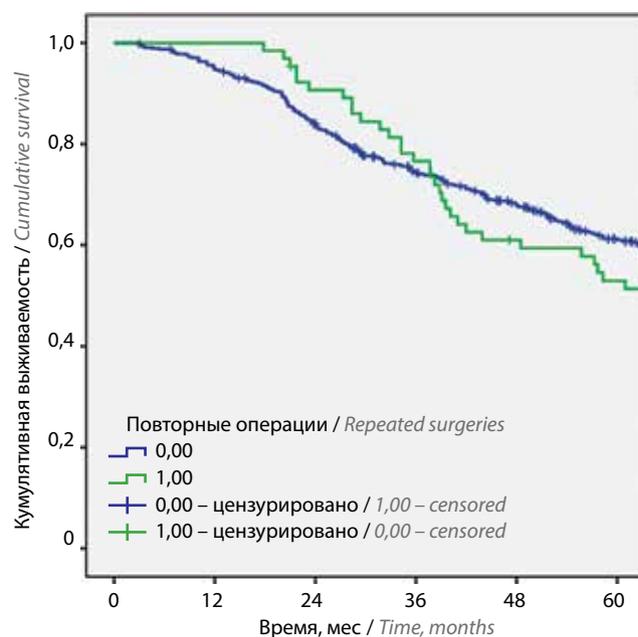


Рис. 1. Общая выживаемость пациентов, которым были выполнены первичные и повторные операции по поводу метастазов в легких

Fig. 1. Overall survival of patients who had undergone primary and repeated surgeries for lung metastases

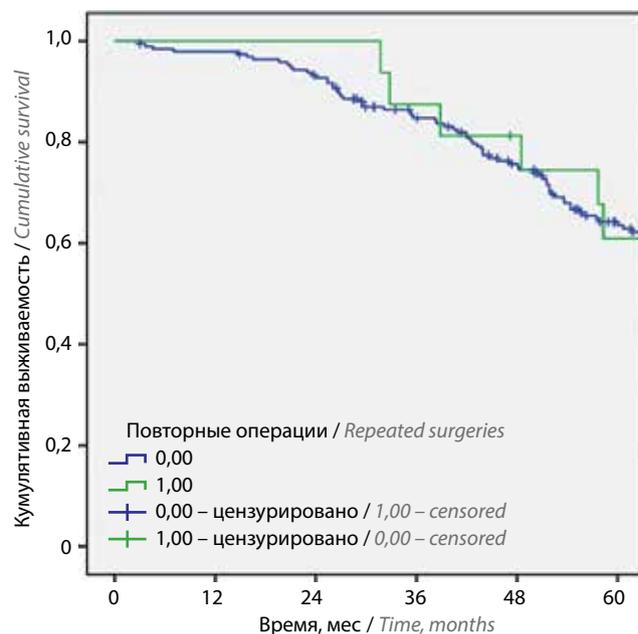


Рис. 2. Общая выживаемость больных колоректальным раком, которым были выполнены первичные и повторные операции по поводу метастазов в легких

Fig. 2. Overall survival of patients with colorectal cancer who had undergone primary and repeated surgeries for lung metastases

Универсально значимым прогностическим критерием ОВ при однофакторном анализе для повторных операций по поводу метастазов в легких было их удаление в объеме R0: отношение рисков 7,691; 95 % доверительный интервал 3,163–18,702; $p < 0,001$. Выбор

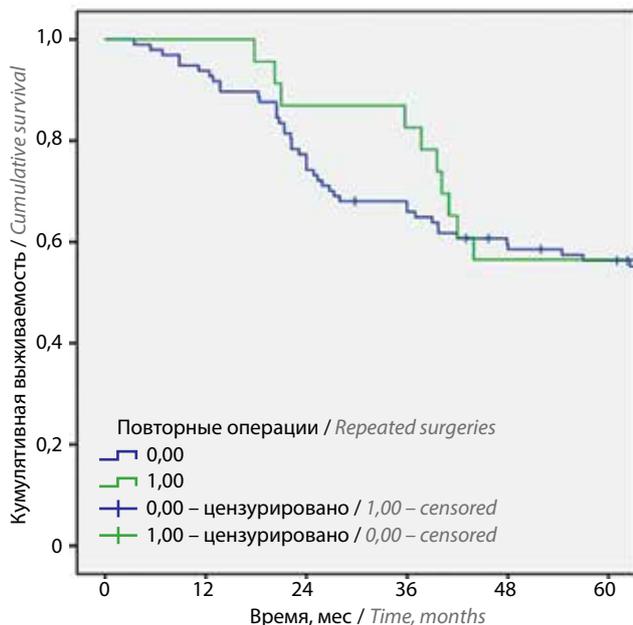


Рис. 3. Общая выживаемость пациентов с остеосаркомами, которым были выполнены первичные и повторные операции по поводу метастазов в легких

Fig. 3. Overall survival of patients with osteosarcomas who had undergone primary and repeated surgeries for lung metastases

хирургического доступа (торакотомия или видеоторакоскопия) не влиял на ОВ ($p = 0,434$). Также мы не отметили влияния на ОВ количества ($p = 0,243$) и размеров ($p = 0,572$) метастазов, объема операции ($p = 0,146$), выполнения комбинированной операции ($p = 0,202$). Наличие только 1 прогностического критерия не позволило провести многофакторный анализ.

Обсуждение и выводы

Таким образом, в рамках нашего ретроспективного анализа мы продемонстрировали возможность достижения сопоставимых отдаленных результатов после первичных и повторных резекций внутригрудных метастазов ЗНО. При этом успех повторных операций отмечался при различных гистологических формах ЗНО. Отмеченные нами отдаленные результаты лечения выше представленных ранее A.W. Kim и соавт. [2] сопоставимы с опубликованными A. Nachimaru и соавт. [4]. Мы связываем высокие полученные результаты с тщательной селекцией пациентов: у 82,4 % пациентов в группе первичных и у 75,4 % пациентов в группе повторных операций было <3 метастатических очагов в легких. Вероятно, это способствовало селекции пациентов с прогностически более благоприятным олигометастатическим характером прогрессирования.

Мы также отметили, что повторные операции по поводу метастазов ЗНО в легких связаны с повышенным риском развития послеоперационных осложнений, но не послеоперационной летальности. Отсутствие повышения риска развития тяжелых послеоперацион-

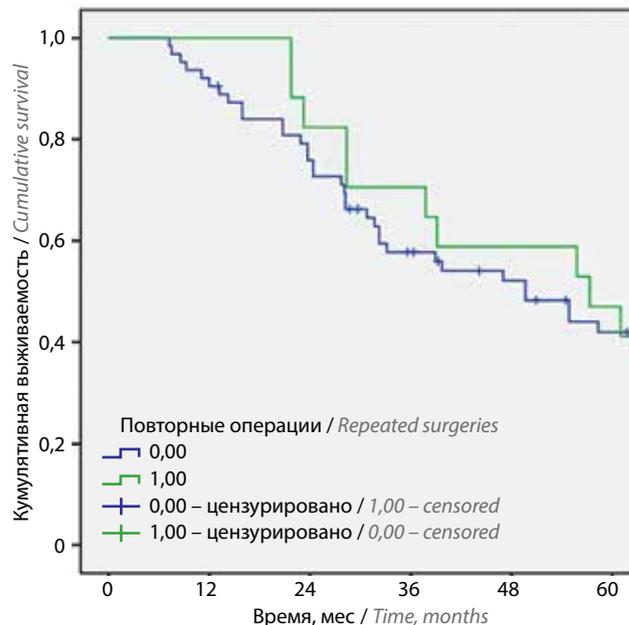


Рис. 4. Общая выживаемость пациентов с саркомами мягких тканей, которым были выполнены первичные и повторные операции по поводу метастазов в легких

Fig. 4. Overall survival of patients with soft tissue sarcomas who had undergone primary and repeated surgeries for lung metastases

ных осложнений и летальности после повторных резекций легкого также ранее отмечали другие авторы [5, 6].

Преимуществом нашего исследования является подробный анализ наиболее крупного в российской литературе опыта хирургического лечения пациентов с метастатическим поражением легких.

К недостаткам нашего анализа можно отнести большой временной период, в течение которого проводился набор материала. В течение этого времени менялись подходы к терапии ряда заболеваний, совершенствовались методы лекарственного лечения, что невозможно учесть в рамках ретроспективного анализа. Также нам не удалось в рамках ретроспективного анализа восстановить данные и оценить роль лекарственной терапии, проводимой до или после резекции легочных метастазов. Тем не менее эффективность хирургического лечения продемонстрирована в рамках большой репрезентативной выборки пациентов, и наша работа может стать опорной точкой при планировании дальнейших исследований в данной области.

Выполнение повторного удаления метастазов позволяет добиться показателей ОВ, сопоставимых с таковыми при первичных операциях, во всех группах больных. Решение о повторном удалении метастазов у этих пациентов должно приниматься с осторожностью, по согласованию с мультидисциплинарной командой, поскольку риск дальнейшего системного прогрессирования опухолевого процесса потенциально может нивелировать преимущества от удаления метастатических очагов на очередном этапе лечения.

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

1. Welter S., Jacobs J., Krbek T. et al. Long-term survival after repeated resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. *Ann Thorac Surg* 2007;84(1):203–10. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2007.03.028
2. Kim A.W., Penfield Faber L., Warrenet W.H. et al. Repeat pulmonary resection for metachronous colorectal carcinoma is beneficial. *Surgery* 2008;144(4):712–7; discussion 717–8.
3. Jungraithmayr W., Hasse J., Stoelben E. Completion pneumonectomy for lung metastases. *Eur J Surg Oncol* 2004;30(10):1113–7. DOI: 10.1016/j.ejso.2004.07.002
4. Hachimaru A., Maeda R., Suda T., Takagi Y. Repeat pulmonary resection for recurrent lung metastases from colorectal cancer: an analysis of prognostic factors. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2016;22(6):826–30. DOI: 10.1093/icvts/ivv382
5. Treasure T., Fiorentino F., Scarci M. et al. Pulmonary metastasectomy for sarcoma: a systematic review of reported outcomes in the context of Thames Cancer Registry data. *BMJ Open* 2012;2(5):e001736. DOI: 10.1136/bmjopen-2012-001736
6. Fiorentino F., Hunt I., Teoh K. et al. Pulmonary metastasectomy in colorectal cancer: a systematic review and quantitative synthesis. *J R Soc Med* 2010;103(2):60–6. DOI: 10.1258/jrsm.2009.090299
7. Treasure T., Mineo T., Ambrogi V., Fiorentino F. Survival is higher after repeat lung metastasectomy than after a first metastasectomy: too good to be true? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015;149(5):1249–52. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2015.01.067
8. Chudgar N.P., Brennan M., Tan K.S. et al. Is repeat pulmonary metastasectomy indicated for soft tissue sarcoma? *Ann Thorac Surg* 2017;104(6):1837–45. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2017.07.024
9. Toussi M.S., Bagheri R., Dayani M. et al. Pulmonary metastasectomy and repeat metastasectomy for soft-tissue sarcoma. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2013;21(4):437–42.
10. Chen F., Sakai H., Miyahara R. et al. Repeat resection of pulmonary metastasis is beneficial for patients with colorectal carcinoma. *World J Surg* 2010;34(10):2373–8.
11. Sponholz S., Schirren M., Baldes N. et al. Repeat resection for recurrent pulmonary metastasis of colorectal cancer. *Langenbecks Arch Surg* 2017;402(1):77–85. DOI: 10.1007/s00423-016-1547-4
12. Menna C., Berardi G., Tierno S. et al. Do repeated operations for recurrent colorectal lung metastases result in improved survival? *Ann Thorac Surg* 2018;106(2):421–7.
13. Dindo D., Demartines N., Clavien P.A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004;240(2):205.
14. Clavien P.A., Barkun J., de Oliveira M. et al. The Clavien–Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg* 2009;250(2):187–96. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2

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

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.
Funding. 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.

Факторы прогноза в хирургическом лечении внутригрудных метастазов рака почки

Б. Б. Ахмедов

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

Контакты: Бахром Бахтиерович Ахмедов abb_onc@mail.ru

Введение. Частота развития метастазов внутригрудной локализации при раке почки делает актуальной задачу выявления факторов прогноза хирургического лечения данного заболевания и внедрения этих знаний в клиническую практику.

Цель исследования – выявить факторы прогноза при хирургическом лечении внутригрудных метастазов рака почки.

Материалы и методы. В работе был проведен ретроспективный анализ историй болезни 100 пациентов с внутригрудными метастазами рака почки, перенесших хирургическое лечение по поводу удаления этих метастазов. Были проанализированы клинически значимые факторы, связанные с распространенностью опухолевого процесса в легких, которые могут влиять на отдаленные результаты лечения, а также исследована частота выявления внутригрудных поражений различными инструментальными методами диагностики. Помимо этого было проанализировано влияние хирургического доступа и объема операции на выживаемость данной группы пациентов.

Результаты. У 40 (40 %) пациентов имелись синхронные метастазы в легких, у 60 (60 %) – метакронные. У 63 % пациентов операции были выполнены из торакотомного доступа, у 36 (36 %) – из торакоскопического, у 1 (1 %) – из трансдиафрагмального. У 70 (70 %) больных выполнены атипичные резекции легкого. Пятилетняя общая выживаемость составила 53,4 %, 5-летняя выживаемость без прогрессирования – 43,1 %. Послеоперационной летальности и осложнений III–IV степени не отмечено. При однофакторном анализе на общую выживаемость влияли наличие одно- или двустороннего поражения ($p < 0,0001$), радикальность операции ($p = 0,002$), прогностическая группа по шкале Munich ($p = 0,007$). При многофакторном анализе – только наличие двустороннего поражения легких ($p = 0,001$).

Выводы. Удаление внутригрудных метастазов рака почки может привести к долгосрочной выживаемости у значительного числа пациентов. Основной задачей хирурга должно быть выполнение резекции в объеме R0.

Ключевые слова: хирургическое лечение внутригрудных метастазов рака почки, факторы прогноза, метастазы в легких

Для цитирования: Ахмедов Б. Б. Факторы прогноза в хирургическом лечении внутригрудных метастазов рака почки. Тазовая хирургия и онкология 2022;12(4):26–32. DOI: 10.17650/2686-9594-2022-12-4-26-32

Prediction factors in surgical treatment of intrathoracic kidney cancer metastasis

B. B. Akhmedov

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

Contacts: Bahrom Bakhtierovich Akhmedov abb_onc@mail.ru

Background. The incidence of distant metastases of intrathoracic localization in kidney cancer, including intrathoracic lymph nodes, makes the problem of identifying and introducing knowledge about prognostic factors into clinical practice when using the surgical treatment of this disease urgent.

Aim. To identify prognostic factors in the surgical treatment of intrathoracic metastases of renal cancer.

Materials and methods. In this work, a retrospective analysis was carried out of a group of 100 patients with intrathoracic cancer metastases, almost who underwent surgical treatment in the form of removal of distant metastases. We analyzed the clinically significant factors associated with the prevalence of the tumor process in the lungs, which could affect the long-term results of treatment, as well as the influence of various instrumental research methods on the frequency of detection of intrathoracic lesions. In addition, the influence of the choice of surgical approach and the volume of surgery on the long-term survival of this group of patients was analyzed.

Results. 40 (40 %) patients had synchronous and 60 (60 %) had metachronous lung metastases. 63 (63 %) had open and 36 (36 %) – thoracoscopic surgery, 1 (1 %) patient underwent a transdiaphragmatic resection. 70 (70 %) patients had atypical lung resections. 5-year overall survival was 53.4 %, 5-year progression-free survival – 43.1 %. There was no postoperative mortality and no grade 3–4 morbidity. Following factors were associated with an overall survival during a single-factor analysis: bilateral lung lesions ($p < 0.0001$), R0 resection ($p = 0.002$), Munich scale ($p = 0.007$). Only bilateral lung lesion were associated with an overall survival during a multifactor analysis ($p = 0.001$).

Conclusions. Removal of intrathoracic metastases of kidney cancer in the lung can lead to long-term survival in a significant number of patients. Achieving R0 resection is the main goal of surgical treatment.

Keywords: surgical treatment of intrathoracic metastases of kidney cancer, prognosis factors, lung metastases

For citation: Akhmedov B. B. Prediction factors in surgical treatment of intragrown kidney cancer metastasis. Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology 2022;12(4):26–32. (In Russ.). DOI: 10.17650/2686-9594-2022-12-4-26-32

Введение

Легкие – наиболее частая локализация метастазов рака почки [1]. Примерно у 30 % пациентов отмечаются синхронные и у 40 % – метакронные внутригрудные метастазы [2]. Среди пациентов с прогрессирующим у 93 % оно развивается в течение первых 5 лет, и у остальных 7 % – в более поздний срок [3]. В отдельных клинических наблюдениях прогрессирующее происходит спустя более 30 лет после первичного радикального лечения [4].

Развитие медицины и появление новых химио- и таргетных препаратов позволило значительно повысить продолжительность жизни пациентов с метастатическими формами заболевания, однако частота достижения полного клинического ответа на лекарственную терапию не превышает 1–11 % [5]. Таким образом, хирургический метод остается единственным, потенциально позволяющим удалить все проявления заболевания и обеспечить долгосрочную выживаемость при олигометастатическом заболевании. Данные литературы ограничены рядом ретроспективных исследований с разнородными результатами [6]. Тем не менее только после резекции внутригрудных метастазов рака почки описана долгосрочная выживаемость [7]. При многофакторном анализе удаление метастазов является достоверным независимым предиктором долгосрочной выживаемости [8, 9].

Целью нашего исследования было изучить отдаленные результаты лечения пациентов, которым была выполнена резекция внутригрудных метастазов рака почки, и проанализировать факторы, которые оказывали влияние на выживаемость пациентов.

Материалы и методы

Данное исследование представляет собой ретроспективный анализ результатов лечения пациентов, которым было выполнено хирургическое лечение по поводу метастазов рака почки в легких в торакоабдоминальном отделении ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 1997 по 2017 г. Критериями включения были светлоклеточ-

ный рак почки, статус ECOG 0–2, резектабельность метастазов по решению мультидисциплинарного консилиума. Из исследования исключали пациентов с синхронными и метакронными злокачественными новообразованиями, пациентов с наличием локального рецидива или внелегочных метастазов, а также пациентов, у которых по данным послеоперационного гистологического исследования диагноз метастатического поражения не был подтвержден.

Всем пациентам до операции выполняли компьютерную томографию органов грудной клетки, решение об операции принимали на консилиуме с участием торакального хирурга-онколога, химиотерапевта и лучевого терапевта.

Исследуемые параметры включали частоту интра- и послеоперационных осложнений, число койко-дней, общую выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП), уровень по прогностической шкале Munich [5, 8].

Изучение прогностических факторов ОВ проводили с использованием Cox-регрессии. Выживаемость рассчитывали от даты выявления метастазов в легких до даты последнего наблюдения или смерти (для ОВ) или даты прогрессирования, смерти от других причин или даты последнего наблюдения пациента без признаков заболевания (для ВБП). Для сбора и анализа данных использовали статистическую программу SPSS (версия 20).

Результаты

В исследование было включено 100 пациентов. Медиана возраста постановки диагноза составила 54,5 (30–77) года. Общая характеристика исследуемой группы представлена в табл. 1.

У 40 (40 %) пациентов имелись синхронные метастазы в легких, у остальных – метакронные, при этом был характерен длительный срок до развития метастазов. Медиана времени до выявления метастазов в легких у остальных пациентов составила 44 (3–158) мес. У 43 % пациентов отмечалось только субплевральное расположение очагов, у 22 % больных, помимо субплевральных, имелись и очаги в паренхиме легких.

Таблица 1. Общая характеристика исследуемой группы пациентов
Table 1. General characteristics of the study group of patients

Показатель Parameter	Число пациентов, <i>n</i> Number of patients, <i>n</i>	Доля пациентов, % Proportion of patients, %
Исходная стадия заболевания Initial stage of the disease		
I	3	3,0
II	15	15,0
III	42	42,0
IV	40	40,0
Сторона поражения Side of injury		
Одностороннее поражение легких Unilateral lung injury	77	77,0
Двустороннее поражение легких Bilateral lung injury	23	23,0
Расположение в легком Location in the lung		
Субплевральное Subpleural	43	43,0
В толще паренхимы In the depth of the parenchyma	31	31,0
Субплеврально и в толще паренхимы Subpleural and in the depth of the parenchyma	22	22,0

У 91 % пациентов было не более 3 очагов в легких. У 31 % пациентов размеры очагов были >3 см.

Только 50 % пациентов до хирургического лечения метастазов в легких получали лекарственную терапию. Мы проанализировали эффект химиотерапевтического лечения до резекции метастазов (рис. 1). Пациентам с полным ответом выполнена торакоскопическая резекция легких с диагностической целью, для подтверждения полного ответа.

Общая характеристика выполненных операций представлена в табл. 2.

Операции преимущественно выполнялись из торакотомного доступа. У 8 (8 %) пациентов во время видеоторакоскопической операции потребовалась конверсия: в 4 (4 %) случаях из-за спаечного процесса, в 4 (4 %) — из-за невозможности идентификации метастатических очагов при торакокопии. Только у 1 пациента была выполнена трансдиафрагмальная

Врастание в прикорневые структуры Ingrown into root structures	4	3,9
Нет данных No data	4	4,0
Количество метастазов Number of metastases		
Одиночные Single	63	63,0
Единичные (до 3) Solitary (up to 3)	28	28,0
Множественные Multiple	5	5,0
Нет данных/поражены только лимфатические узлы No data/only lymph nodes affected	4	4,0
Размер метастазов, см Size of metastases, cm		
0–1	5	5,0
1–3	64	64,0
3–5	26	26,0
>5	5	5,0



Рис. 1. Эффект системного противоопухолевого лечения на момент операции

Fig. 1. Effect of systemic anticancer treatment at the time of surgery

резекция легкого одновременно с нефрэктомией. У 2 пациентов операции были выполнены в объеме пневмонэктомии, в обоих случаях по срочным показаниям у пациентов с кровотечением.

Мы оценили исследуемую группу с учетом прогностической шкалы Munich [5, 8] (табл. 3).

Резекция в объеме R0 была выполнена 92 % пациентов, в объеме R1 — 8 %. Интраоперационных осложнений и послеоперационной летальности не было. Послеоперационные осложнения отмечены у 4 (4 %) пациентов; во всех случаях это были осложнения II степени по Clavien–Dindo: пневмония у 3 пациентов

Таблица 2. Характеристика выполненных операций
Table 2. Characteristics of the performed operations

Показатель Parameter	Число пациентов, n Number of patients, n	Доля пациентов, % Proportion of patients, %
Хирургический доступ Surgical approach		
Торакотомия Thoracotomy	63	63,0
Видеоторакоскопия Videothoracoscopy	36	36,0
Трансдиафрагмальная резекция Transdiaphragmatic resection	1	1,0
Объем операции Extent of the operation		
Атипичная резекция Atypical resection	70	70,0
Лобэктомия Lobectomy	23	23,0
Билобэктомия Bilobectomy	1	1,0
Пневмоэктомия Pneumonectomy	2	2,0

Таблица 3. Распределение пациентов исследуемой группы в соответствии с прогностической шкалой Munich
Table 3. Distribution of patients in the study group according to the Munich prognostic scale

Уровень по прогностической шкале Munich Munich prognostic scale level	Число пациентов, n Number of patients, n	Доля пациентов, % Proportion of patients, %
I (R0, нет факторов риска) I (R0, no risk factors)	44	44,0
II (R0, 1 или более факторов риска) II (R0, >1 risk factor)	48	48,0
III (R1–2)	8	8,0

и тромбоз у 1 пациента. Медиана длительности госпитализации составила 7 (5–12) сут после открытых и 4 (3–8) сут после торакоскопических операций ($p < 0,001$).

Медиана продолжительности наблюдения в исследуемой группе составила 60,8 (3,1–200,1) мес. Только 2 (2 %) пациентов были потеряны для наблюдения в срок до 2 лет после удаления внутригрудных метастазов.

Пятилетняя ОВ в исследуемой группе составила 53,4 % (рис. 2).

Пятилетняя ВБП в исследуемой группе составила 43,1 % (рис. 3).

Также мы проанализировали клинически значимые факторы, связанные с распространенностью опухолевого процесса в легких, которые могли повлиять на отдаленные результаты лечения. Отмечена выраженная тенденция к более низким показателям выживаемости в подгруппе пациентов с двусторонним

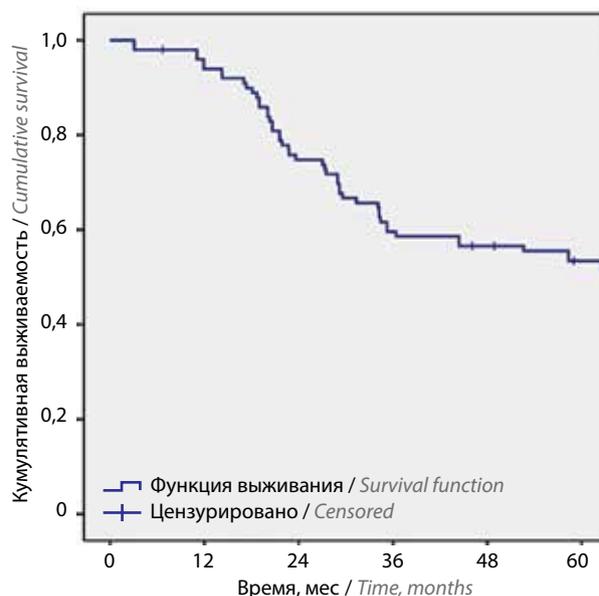


Рис. 2. Общая выживаемость пациентов, которым были выполнены резекции метастазов рака почки в легких

Fig. 2. Overall survival of patients who underwent resection of kidney cancer metastases in the lungs

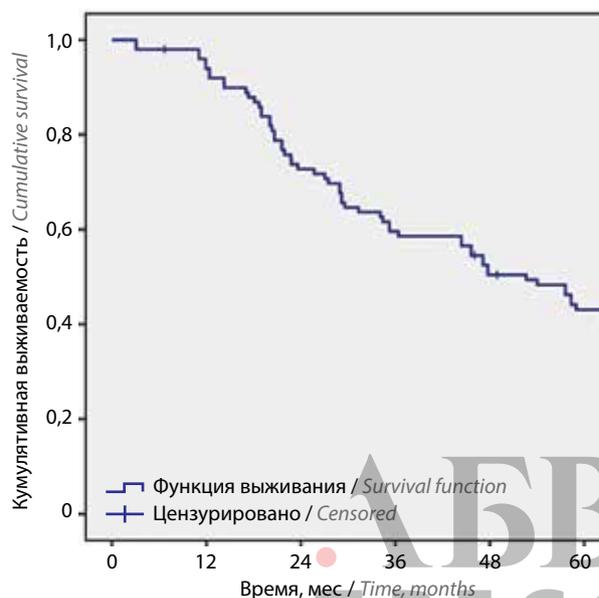


Рис. 3. Выживаемость без прогрессирования пациентов, которым были выполнены резекции метастазов рака почки в легких

Fig. 3. Progression-free survival of patients who underwent resection of kidney cancer metastases in the lungs

Таблица 4. Параметры, влияющие на общую выживаемость больных с метастазами рака почки в легких (данные однофакторного анализа)
Table 4. Parameters affecting the overall survival of patients with kidney cancer metastases in the lungs (one-way analysis data)

Фактор Factor	Отношение рисков Hasard ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	<i>p</i>
Сторона поражения Side of injury	1,57	1,151–2,14	<0,0001
Максимальный размер очагов Maximum foci size	1,096	0,647–1,855	0,734
Количество метастазов в легких Number of metastases in the lungs	1,102	0,657–1,848	0,713
Радикальность операции (R0/R1) Radicality of surgery (R0/R1)	3,188	1,48–6,867	0,002
Срок до появления метастазов в легких Time to lung metastases	1,261	0,774–2,054	0,347
Предшествующее лекарственное лечение Previous drug treatment	1,035	0,638–1,679	0,889
Эффект предшествующего лекарственного лечения Effect of previous drug treatment	0,827	0,407–1,678	0,592
Исходная стадия заболевания Initial stage of the disease	0,635	0,369–1,092	0,095
Хирургический доступ Surgical approach	0,852	0,514–1,412	0,531
Уровень по прогностической шкале Munich Munich prognostic scale level	1,466	0,974–2,207	0,007

Таблица 5. Параметры, влияющие на общую выживаемость больных с метастазами рака почки в легких (данные многофакторного анализа)
Table 5. Parameters affecting the overall survival of patients with kidney cancer metastases in the lungs (multivariate analysis data)

Фактор Factor	Отношение рисков Hasard ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	<i>p</i>
Сторона поражения Side of injury	0,594	0,434–0,814	0,001
Радикальность операции (R0/R1) Radicality of surgery (R0/R1)	1,874	0,959–3,662	0,066
Группа по шкале Munich Munich scale group	1,317	0,807–2,149	0,271

поражением легких и медиастинальных лимфатических узлов, однако она не достигла статистически достоверных значений.

Данные однофакторного анализа параметров общей выживаемости представлены в табл. 4.

При однофакторном анализе влияние на ОВ оказывали наличие одно- или двустороннего поражения легких, радикальность резекции легких, уровень по прогностической шкале Munich. Данные многофакторного анализа представлены в табл. 5.

При многофакторном анализе достоверное влияние на ОВ оказывало только наличие одно- или двустороннего поражения легких.

Обсуждение

Нами был проанализирован опыт выполнения 100 операций по поводу метастазов рака почки в легких. Это одна из наиболее крупных в мире работ, проведенных в рамках одного центра [6, 10]. Мы отметили безопасность подобных операций, несмотря на то что у 63 % пациентов был использован торакотомный хирургический доступ. Послеоперационной летальности не отмечено, а частота осложнений составила 4 % по сравнению с 13,8–15 % по данным литературы [11, 12].

Лекарственное лечение до резекции внутригрудных метастазов получали 50 % пациентов, при этом частичный ответ достигнут только у 26 % пациентов.

Наши результаты коррелируют с данными литературы: в мировой практике 33,6–34,5 % пациентов получают химиотерапию до резекции метастазов в легких, а частота достижения объективного ответа не превышает 27,5–27,8 % [11, 12]. При этом мы не отметили влияния предоперационного лекарственного лечения на ОВ у пациентов с резектабельными метастазами, в том числе при включении в анализ фактора ответа на лекарственную терапию. Это говорит в пользу того, что при наличии резектабельных метастазов рака почки в легких приоритетным является решение вопроса о хирургическом лечении.

Резекцию метастазов в объеме R0 в нашем исследовании удалось выполнить у 92 % пациентов, что совпадает с данными других авторов – от 84 до 93,1 % [11, 13, 14].

В нашей работе отмечены высокие показатели 5-летней ОВ после резекции метастазов рака почки в легких. О подобных показателях ранее сообщали и другие авторы, однако они относятся к одним из наиболее высоких, опубликованных в литературе. По данным других авторов, 5-летняя ОВ в данной группе пациентов составляет от 18 до 58 % [15].

При многофакторном анализе наличие двустороннего метастатического поражения, но не размер и количество метастатических очагов влияло на ОВ. При однофакторном анализе на ОВ также влияло выполнение резекции в объеме R0, отмечена выраженная

тенденция к роли этого фактора и при многофакторном анализе. К схожим выводам пришли А. Kawashima и соавт. [14], Н. Hoffman и соавт. [16], J. Pfannshmidt и соавт. [17].

Другие авторы в качестве достоверных прогностических факторов отмечали также безрецидивный период, количество метастазов [16], поражение регионарных лимфатических узлов почки, синхронность метастазов, вовлечение плевры [18], размер метастазов [19], стадию первичной опухоли [12]. Однако в нашей работе данные наблюдения не нашли подтверждения. Это может быть связано как с недостаточным объемом исследуемой группы для достижения статистической достоверности некоторых различий, так и с особенностями выборок в ретроспективных работах, которые могут приводить как к появлению ложных прогностических факторов у других авторов, так и к недооценке некоторых факторов в нашем исследовании. Данная проблема может быть решена только при организации проспективных исследований и проведении метаанализов.

Таким образом, удаление внутригрудных метастазов рака почки может привести к долгосрочной выживаемости у значительного числа пациентов. Решение вопроса о проведении хирургического лечения следует с осторожностью принимать у пациентов с двусторонним метастатическим поражением. Основной задачей хирурга должно быть выполнение резекции в объеме R0.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Chen F., Fujinaga T., Shoji T. et al. Pulmonary resection for metastasis from renal cell carcinoma. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2008;7(5):825–8. DOI: 10.1510/icvts.2008.181065
- Flanigan R.C., Mickisch G., Sylvester R. et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol* 2004;171(3):1071–6. DOI: 10.1097/01.ju.0000110610.61545.ae
- Ljungberg B., Alamdari F., Rasmuson T., Roos G. Follow-up guidelines for nonmetastatic renal cell carcinoma based on the occurrence of metastases after radical nephrectomy. *BJU Int* 1999;84(4):405–11. DOI: 10.1046/j.1464-410x.1999.00202.x
- Tamburrini A., Majorino A., Duggan S. et al. A record-breaking lung metastasis from renal cell carcinoma 37 years after nephrectomy. *J Surg Case Rep* 2017;2017(10):rjx205. DOI: 10.1093/jscr/rjx205
- Thomas A.Z., Adibi M., Slack R. et al. The role of metastasectomy in patients with renal cell carcinoma with sarcomatoid dedifferentiation: a matched controlled analysis. *J Urol* 2016;196(3):678–84. DOI: 10.1016/j.juro.2016.03.144
- Ouzaid I., Capitanio U., Staehler M. et al. Surgical metastasectomy in renal cell carcinoma: a systematic review. *Eur Urol Oncol* 2019;2(2):141–9.
- Ljungberg B., Albiges L., Abu-Ghanem Y. et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2019 Update. *Eur Urol* 2019;75(5):799–810. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.02.011
- Lin S., Zheng Y., Qin Z. et al. Surgical intervention in renal cell carcinoma patients with lung and bronchus metastasis is associated with longer survival time: a population-based analysis. *Ann Transl Med* 2019;7(14):323.
- Eggerer S.E., Yossepowitch O., Kundu S. et al. Risk score and metastasectomy independently impact prognosis of patients with recurrent renal cell carcinoma. *J Urol* 2008;180(3):873–8; discussion 878. DOI: 10.1016/j.juro.2008.05.006
- Zaid H.B., Parker W., Safdar N. et al. Outcomes following complete surgical metastasectomy for patients with metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2017;197(1):44–9. DOI: 10.1016/j.juro.2016.07.079
- Kudelin N., Bolukbas S., Eberlein M. et al. Metastasectomy with standardized lymph node dissection for metastatic renal cell carcinoma: an 11-year single-center experience. *Ann Thorac Surg* 2013;96(1):265–70; discussion 270, 271. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2013.04.047
- Bolukbas S., Kudelin N., Eberlein M. et al. The influence of the primary tumor on the long-term results of pulmonary metastasectomy for metastatic renal cell carcinoma. *Thorac Cardiovasc Surg* 2012;60(6):390–7.
- Pastorino U., Buyse M., Friedel G. et al. Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;113(1):37–49. DOI: 10.1016/s0022-5223(97)70397-0
- Kawashima A., Nakayama M., Oka D. et al. Pulmonary metastasectomy in patients with renal cell carcinoma: a single-institution experience. *Int J Clin Oncol* 2011;16(6):660–5. DOI: 10.1007/s10147-011-0244-0

15. Zhao Y., Jian L., Li Ch. et al. Prognostic factors for overall survival after lung metastasectomy in renal cell cancer patients: a systematic review and meta-analysis. In J Surg 2017;41:70–7. DOI: 10.1016/j.jisu.2017.03.062
16. Hofmann H.-S., Neef H., Kroh K. et al. Prognostic factors and survival after pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma. Eur Urol 2005;48(1):77–81; discussion 81, 82. DOI: 10.1016/j.eururo.2005.03.004
17. Pfannschmidt J., Hoffmann H., Muley T. et al. Prognostic factors for survival after pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma. Ann Thorac Surg 2002;74(5):1653–7. DOI: 10.1016/s0003-4975(02)03803-1
18. Meimarakis G., Angele M., Staehler M. et al. Evaluation of a new prognostic score (Munich score) to predict long-term survival after resection of pulmonary renal cell carcinoma metastases. Am J Surg 2011;202(2):158–67. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2010.06.029
19. Assouad J., Petkova B., Berna P. et al. Renal cell carcinoma lung metastases surgery: pathologic findings and prognostic factors. Ann Thorac Surg 2007;84(4):1114–20. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2007.04.118

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

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.
Funding. 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.

Оптимизация хирургической тактики лечения локализованных форм рака толстой кишки (обзор литературы)

И. В. Матвеев, М. А. Данилов, А. В. Климашевич, А. К. Аллахвердиев, А. В. Леонтьев, А. Б. Байчоров, З. М. Абдулатипова, А. В. Максименко

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

Контакты: Игорь Владимирович Матвеев i.matveev@mknc.ru

Злокачественные новообразования на протяжении многих десятилетий занимают особое место в медицине, фокусируя на себе внимание исследователей разных специальностей. Самое пристальное внимание стоит уделить опухолям желудочно-кишечного тракта, среди которых рак ободочной кишки стабильно занимает 1-е место, имея тенденцию к ежегодному росту показателя заболеваемости.

Несмотря на многолетний накопленный опыт хирургического лечения злокачественных новообразований толстой кишки, сохраняется необходимость поиска новых оптимальных методов лечения, способных повысить показатели общей и безрецидивной выживаемости, при этом учитывая вероятность осложнений, возникающих в интра- и послеоперационном периоде, которые неизменно связаны с объемом выполняемых оперативных вмешательств.

Со временем в клинической практике хирургов наметилась тенденция к выбору органосохраняющих методик. Сегментарные резекции нашли широкое применение при локализованных формах рака левого изгиба ободочной кишки, став альтернативой общепринятой методике левосторонней гемиколэктомии. Опыт их применения не показал статистически значимых различий в отношении отдаленных онкологических результатов. Впоследствии сегментарные резекции начали активно проводиться при локализованных формах рака правого изгиба и средней трети поперечной ободочной кишки, доказывая свою целесообразность и демонстрируя отсутствие статистически значимых различий в долгосрочных исходах лечения.

Что касается рака слепой кишки, то представленных на сегодняшний день данных литературы и описанных научных исследований недостаточно, чтобы уверенно говорить о рациональности и обоснованности широкого применения илеоцекальных резекций. Из чего следует, что возможность использования, а также потенциальная область приложения данной методики требуют дальнейшего изучения, в том числе в рамках проспективных исследований, с последующим сравнительным анализом как непосредственных, так и отдаленных результатов лечения.

В представленном обзоре литературы были проанализированы анатомо-физиологические особенности правосторонней и левосторонней локализации опухолей ободочной кишки, изложены общепринятые стандарты лимфаденэктомии и обобщены данные о результатах применения современных методик оперативного лечения колоректального рака.

Ключевые слова: колоректальный рак, сегментарная резекция ободочной кишки, илеоцекальная резекция, рак слепой кишки, правосторонняя гемиколэктомия

Для цитирования: Матвеев И. В., Данилов М. А., Климашевич А. В. и др. Оптимизация хирургической тактики лечения локализованных форм рака толстой кишки (обзор литературы). Тазовая хирургия и онкология 2022;12(4):33–40. DOI: 10.17650/2686-9594-2022-12-4-33-40

Optimized surgical tactics for localized colon cancer (literature review)

I. V. Matveev, M. A. Danilov, A. V. Klimashevich, A. K. Allakhverdiev, A. B. Leontyev, A. B. Baychorov, Z. M. Abdulatipova, A. V. Maksimenko

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

Contacts: Igor Vladimirovich Matveev i.matveev@mknc.ru

Malignant tumors have long occupied a special place in medicine and many researchers in different areas focused their attention on these disorders. Particular attention should be paid to gastrointestinal tumors with colon cancer being the most common among them. Moreover, the incidence of colon cancer is constantly growing.

Despite the extensive experience in surgical treatment for colon cancer, we are still in search for new optimal methods that can increase overall and relapse-free survival without increasing the incidence of intra- and post-operative complications that are always associated with the volume of surgery.

Recently, there has been a stable trend towards organ-sparing techniques. Segmental resections have become widely used in patients with localized cancer of the left colon and are now considered as an alternative to traditional left hemicolectomy. These two techniques demonstrated no significant differences in long-term outcomes. Then segmental resections became widely used in patients with localized tumors of the right colon and middle third of the transverse colon. These surgeries demonstrated their efficacy and good long-term outcomes.

As for caecal cancer, the literature on this subject is too scant to make any conclusions about the rationality and feasibility of ileocecal resections. This implies that the utility of the method and its potential implications should be evaluated in further studies, including prospective ones that will compare both short-term and long-term outcomes.

This literature review analyzes anatomical and physiological characteristics of right and left colon tumors, outlines generally accepted standards of lymphadenectomy, and summarizes the information on novel surgical techniques for colorectal cancer.

Keywords: colorectal cancer, segmental colonic resection, ileocecal resection, caecal cancer, right hemicolectomy

For citation: Matveev I.V., Danilov M.A., Klimashevich A.V. et al. Optimized surgical tactics for localized colon cancer (literature review). *Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology* 2022;12(4):33–40. (In Russ.). DOI: 10.17650/2686-9594-2022-12-4-33-40

Введение

Злокачественные новообразования на протяжении многих десятилетий занимают особое место в медицине, фокусируя на себе внимание исследователей разных специальностей. Самое пристальное внимание следует уделить опухолям желудочно-кишечного тракта, среди которых рак ободочной кишки стабильно занимает 1-е место, имея тенденцию к ежегодному росту показателя заболеваемости [1]. История хирургических аспектов лечения опухолей толстой кишки берет свое начало с давних пор, когда в условиях примитивного подхода к диагностике и отсутствия современных методов лечения человек боролся исключительно с осложнениями основного заболевания [2]. Так, первый описанный случай (1776 г., Pillore) относят к формированию цекостомы с целью разрешения явлений кишечной непроходимости, а уже в 1833 г. E. Reybard выполнил первую успешную резекцию толстой кишки по поводу рака с формированием межкишечного анастомоза [3]. В России в 1886 г. Е. В. Павловым была выполнена первая илеоцекальная резекция по поводу опухоли слепой кишки с формированием анастомоза по типу «бок в бок» между участками подвздошной и восходящей ободочной кишки [4]. В 1893 г. J. von Mikulicz успешно применил методику экстеризации толстой кишки, при которой сегмент кишки, несущий опухоль, выводился за пределы брюшной полости с отсроченной резекцией и последующим реконструктивно-восстановительным этапом (операция Пауля–Микулича). В последующем данная техника применялась при левосторонних опухолях, найдя документальное отражение в 1903 г. в серии работ “Two-stage colonic resection” [5, 6]. Благодаря этой методике J. von Mikulicz добился снижения периоперационной смертности с 43 % (при одномоментной резекции) до 12,5 % [7]. В 1921 г. на 30-м Конгрессе Французской ассоциации хирургов Н. Hartmann пред-

ставил новую методику операций при раке ректосигмоидного отдела толстой кишки, которую ему удалось успешно выполнить нескольким пациентам. При этом резецированная часть кишки, несущая опухоль, удалялась через лапаротомный доступ, культи прямой кишки ушивалась наглухо 2 рядами швов и укрывалась тазовой брюшиной, а свободный проксимальный конец выводился на переднюю брюшную стенку в виде колостомы. Данная методика по сей день широко применяется при клинически осложненных формах рака левых отделов толстой кишки и прямой кишки [8].

Несмотря на огромный накопленный опыт хирургического лечения при опухолевом поражении толстой кишки на тот момент, частота рецидивов могла достигать 94 %. Концепция онкологической радикальности возникла в начале XX века, когда в 1908 г. W.E. Miles провел ретроспективный анализ выполненных им операций по поводу рака прямой кишки, изучив отдаленные результаты лечения 57 пациентов. При аутопсии было отмечено, что рецидив опухоли возникал не в непосредственной близости от места операции, а в прилегающих структурах: тазовой брюшине и лимфатических узлах (ЛУ) над бифуркацией левой общей подвздошной артерии. Впоследствии W.E. Miles пришел к выводу, что помимо самой опухоли удалению подлежат и прилегающие ЛУ [9]. Данное наблюдение легло в основу формирования онкологических принципов хирургического лечения рака толстой кишки, согласно которым помимо резекции первичного очага необходимо выполнять адекватный объем лимфаденэктомии. В последующем был сформулирован принцип «no-touch» (R. Turnbull, 1961), согласно которому 1-м этапом оперативного вмешательства выполнялась перевязка лимфоваскулярной ножки [10]. К началу 80-х годов R. Heald и соавт. представили новый способ мобилизации прямой кишки, получивший название

тотальной мезоректумэктомии (ТМЭ) [11]. Под ТМЭ понимали удаление параректальной клетчатки, сосудов и ЛУ в пределах фасциальной оболочки прямой кишки. Вентральной границей при ТМЭ выступала фасция Denonvillier, дорсальной — фасция Waldeyer. Внедрение в оперативную практику данного метода позволило прийти к исключительным результатам. В исследовании, включавшем 136 пациентов, было продемонстрировано явное преимущество выполнения передней резекции с ТМЭ против стандартной брюшно-промежностной резекции. Частота локального рецидива составила 4 % против 37 %, а показатель 6-летней выживаемости — 68 % против 29 % соответственно [12]. Данные результаты быстро нашли отражение в практике хирургов, сделав принцип ТМЭ «золотым стандартом» хирургии рака прямой кишки. Стандартизация метода ТМЭ и его широкое применение привели хирургическое сообщество к рассмотрению вопроса об использовании подобного принципа не только при опухолях прямой кишки, но и при лечении злокачественных новообразований других локализаций толстой кишки. Среди прочих обращает на себя внимание исследование немецких онкохирургов W. Hohenberger и соавт., опубликованное в 2009 г. [13]. В своей работе авторы проанализировали результаты лечения 1329 пациентов, которым в период с 1978 по 2002 г. выполнялись хирургические вмешательства при опухолях ободочной кишки различной локализации с применением нового подхода — концепции полной мезоколонэктомии (ПМЭ). В основе техники ПМЭ лежит последовательное отделение брыжейки ободочной кишки от париетальной брюшины с последующей центральной перевязкой питающих артерий и дренирующих вен непосредственно у их основания. При локализации опухоли в правых отделах диссекция включает поэтапную мобилизацию двенадцатиперстной кишки и головки поджелудочной железы (маневр Кохера) с корнем брыжейки до уровня отхождения верхней брыжеечной артерии [14].

Касательно левых отделов, при соответствующих локализациях опухоли мобилизуют селезеночный изгиб, брыжейку нисходящей и сигмовидной кишок до забрюшинного пространства, оставляя паранефральную клетчатку, мочеточник и гонадные сосуды интактными. В работе также были отражены основные пути лимфатического оттока, согласно которым выполняли центральную перевязку питающих сосудов с диссекцией регионарных ЛУ:

- при раке слепой и восходящей ободочной кишки первично выполняют перевязку подвздошно-ободочных и, при наличии, правых ободочных сосудов, затем центрально пересекают правые ветки средних ободочных сосудов в месте их отхождения;
- при раке поперечной ободочной кишки, включая оба изгиба, необходима центральная перевязка средних ободочных сосудов;

- при раке проксимальной части нисходящей ободочной кишки проводится низкая перевязка левой ободочной артерии;
- при локализации опухоли в средней и дистальной трети нисходящей ободочной кишки перевязываются нижняя брыжеечная артерия у основания и нижняя брыжеечная вена несколько ниже границы поджелудочной железы;
- метастазы рака сигмовидной кишки в ЛУ распространяются в одном направлении и следуют по кровоснабжающим сигмовидным артериям. В данном случае перевязка выполняется аналогично предыдущему случаю.

Использование ПМЭ, по результатам данного исследования, привело к снижению практически в 2 раза частоты возникновения местных рецидивов (с 6,5 до 3,6 %) при увеличении 5-летней общей выживаемости с 82,1 до 89,1 %. Кроме того, в 2014 г. S. Killeen и соавт. привели данные систематического обзора, в котором на основании более 20 ретроспективных исследований с участием 5246 пациентов 5-летняя общая и безрецидивная выживаемость больных, прошедших лечение по поводу рака толстой кишки, составила 77,4 и 58,1 % соответственно. Частота местных рецидивов при этом составила 4,5 % [15].

Вариация применяемых хирургических методик

В последние годы активно внедряются новые методы оптимизации хирургического лечения колоректального рака. В 2019 г. [16] в ретроспективном анализе с оценкой общей выживаемости, проведенном R. Vademci и соавт., было показано, что менее агрессивная тактика, а именно сегментарная резекция, вместо левосторонней гемиколэктомии и субтотальной колэктомии при раке селезеночного изгиба не имеет статистически значимых различий в отношении отдаленных результатов и может успешно применяться в качестве эффективной альтернативы. Подобные выводы приводятся и в других работах [17–22]. При этом следует отметить, что более агрессивные методы хирургических тактик в данном случае напрямую сопряжены с более высоким риском развития как интра-, так и послеоперационных осложнений [23]. Если рассматривать вариацию хирургических тактик при локализации опухолей в средней трети поперечной ободочной кишки, то единого мнения на сегодняшний день достичь не удастся. По данным сравнительного анализа периоперационных и онкологических результатов, проведенного C.S. Chong и соавт. (2016), не было выявлено значимых отличий между сегментарной резекцией поперечной ободочной кишки, уступающей стандартно выполняемым расширенным право- и левосторонним гемиколэктомиям, по объему и длине резецируемого участка [24]. Аналогичные результаты отмечены в работе S. Morarasu и соавт. [25], однако

в данном случае авторами сделан вывод, что выбор менее агрессивной тактики сопряжен с большей частотой развития послеоперационных осложнений, в частности случаев несостоятельности анастомоза [26]. Закономерно, что сегментарные резекции уступают расширенным операциям при сравнении количества удаляемых ЛУ, однако статистических значимых различий в отдаленных результатах лечения, по мнению М. Milone и соавт., обнаружено не было [27]. Кардинально противоположные результаты онкологических исходов были получены в ходе многоцентрового ретроспективного исследования SICO CCN, согласно которому стандартная методика выполняемых расширенных право- и левосторонних гемиколэктомий является хирургически более безопасной и онкологически более обоснованной в сравнении с сегментарной резекцией ободочной кишки [28]. При этом отмечается, что при относительно сходной общей выживаемости в обеих группах (95,1 % против 97 % соответственно) наблюдается тенденция к уменьшению показателя 3-летнего безрецидивного исхода (78,1 % против 86,2 % соответственно). В случаях правосторонней локализации опухоли, включая печеночный изгиб ободочной кишки, стандартно выполняется правосторонняя или расширенная правосторонняя гемиколэктомия [29]. При этом 5-летняя общая и безрецидивная выживаемость составляет, по данным разных исследований, >90 % [30]. В некоторых работах [31] можно встретить варианты модифицированной сегментарной колэктомии с обширной диссекцией ЛУ в полном D3-объеме. На основе анализа лечения 9 пациентов был сделан вывод, согласно которому применение подобной хирургической методики при локализованной форме рака области правого изгиба позволяет добиться улучшения послеоперационных результатов в виде снижения частоты и количества осложнений, более быстрого восстановления электролитного баланса, а в условиях сохранения илеоцекального перехода и большей части восходящей ободочной кишки уменьшается и вероятность возникновения диарейного синдрома. Описан вариант выполнения илеоцекальной резекции [32] с лимфаденэктомией в объеме D2 по ходу подвздошно-ободочной артерии при локализованной форме рака слепой кишки со стадией T2. Однако оценить отдаленные онкологические результаты в обоих исследованиях не представляется возможным. Также можно встретить единичные сообщения о случаях рецидива локализованных форм рака слепой кишки, при которых была выполнена илеоцекальная резекция с лимфаденэктомией в объеме D3 [33, 34]. Согласно другим исследованиям, включающим послеоперационную морфологическую оценку регионарного метастазирования на ранних стадиях рака слепой кишки, метастазы в ЛУ локализируются вдоль подвздошно-ободочных сосудов, и распространения в ЛУ по ходу правых ободочных или средних

ободочных сосудов не наблюдается вовсе [35–37]. Исходя из выводов другой работы, метастазы в ЛУ вдоль средних ободочных сосудов локализовались в единичных случаях [38], однако в это исследование вошли пациенты с разными стадиями заболевания, включая случаи отдаленного метастазирования.

Вышеизложенные наблюдения демонстрируют, что на сегодняшний день в клиническую практику активно внедряются новые методики хирургического лечения локализованных форм рака толстой кишки. Являясь органосохраняющими операциями, сегментарные резекции имеют преимущества в непосредственных результатах лечения, однако отдаленные результаты изучены недостаточно и нуждаются в дополнительных исследованиях.

Стандарты лимфаденэктомии

Выделяют 3 основные группы регионарных ЛУ ободочной кишки. Первый уровень ЛУ составляют эпиколические, непосредственно прилежащие к стенке кишки, и параколические, располагающиеся вдоль магистральных сосудов. Второй уровень состоит из мезоколической группы – ЛУ, проходящие вдоль основных лимфоваскулярных ножек до дуги Риолана. Апикальная группа с локализацией непосредственно у основания магистральных висцеральных артерий включается в 3-й уровень [39]. В соответствии с уровнем удаляемых ЛУ выделяют 3 варианта объема лимфаденэктомии: D1 – удаление эпиколических и параколических групп; D2 – удаление мезоколической группы ЛУ + D1; D3 – диссекция апикальных ЛУ в дополнение с D2. Согласно японской классификации (JCCRC) групп ЛУ, их нумерация осуществляется в соответствии с анатомическим отношением к основным стволам питающих артерий: верхней брыжеечной, нижней брыжеечной и подвздошным артериям. В соответствии с принципом нумерации 1-я цифра обозначает отдел (для брюшной полости и малого таза – 2), 2-я цифра – анатомическую область, соответствующую лимфоваскулярной ножке (*a. ileocolica* – 0, *a. colica dextra* – 1, *a. colica media* – 2, и т.д.), 3-я цифра – степень удаленности от кишки (1 – эпиколические и параколические ЛУ, 2 – мезоколические, 3 – апикальные, или главные, ЛУ). Переноса эти данные в клиническую практику, можно определить, какие группы ЛУ подлежат удалению в зависимости от локализации первичного очага. В случае локализации опухоли в средней трети поперечно-ободочной кишки и объема D2 обязательному удалению подлежат 221-я, 222-я группы, при объеме D3 – 221, 222 и 223-я группы ЛУ. Если рассматривать локализованную опухоль слепой кишки, то при объеме D2 удаляются 201, 202, 212-я группы, при объеме D3 – с включением 203-й и 213-й групп.

У больных раком толстой кишки выживаемость коррелирует с количеством ЛУ, изученных морфологически после хирургического лечения [40]. В 1990 г.

итогом Всемирного конгресса гастроэнтерологов стало формирование единого стандарта по исследованию минимального количества ЛУ, равного 12, которое необходимо для достижения удовлетворительного объема резекции, адекватного стадирования и корректной оценки выживаемости [41]. Известно, что рак правых и левых отделов толстой кишки имеет значимые отличия, как клинические, так и молекулярно-биологические [42]. Вместе с этим существуют и различия в количестве ЛУ, которые обнаруживаются при морфологическом исследовании, в зависимости от той или иной локализации опухоли. Так, среднее количество удаляемых ЛУ при правосторонних локализациях больше, чем при левостороннем поражении или при опухолях прямой кишки [43–48]. Также на среднее число обнаруживаемых ЛУ влияет длина удаляемой лимфоваскулярной ножки [49]. При этом отмечается прямая зависимость между увеличением длины резецируемого препарата и увеличением количества удаленных и изученных ЛУ [50]. По этой причине крайне важно соблюдение определенных границ резекции. Согласно исследованию J. Nida и соавт., достаточным является отступ от опухоли при стадии T1, равный 3 см в проксимальном и дистальном направлениях, а диссекция апикальных ЛУ не требуется вовсе; начиная со стадии T2 проводится диссекция как мезоколической, так и апикальной группы ЛУ, при этом увеличивается и необходимый минимум отступа от края опухоли: опухолям T2 соответствует минимальный отступ 5 см, а для опухолей T3 и T4 он равен 7 см в проксимальном и дистальном направлениях [51]. В некоторых исследованиях приводятся данные, анализ которых не показал статистически значимой разницы в количестве удаляемых ЛУ в зависимости от переменных характеристик пациентов, включая пол и возраст [52]. Однако в исследовании O. Ahmadi и соавт. (2015) приводятся данные о влиянии возраста пациента на общее количество определяемых впоследствии ЛУ, а именно с увеличением возраста на каждые 6 лет количество ЛУ, получаемое в препарате, уменьшается на 1 [53]. Некоторые связывают это снижение с менее обширной резекцией, производимой у более пожилых пациентов [54]. Однако более предпочтительным является обоснование, связывающее истинное снижение числа ЛУ с явлениями иммуносупрессии в результате естественного процесса старения [55]. Также на определяемое после операции количество ЛУ в значительной степени не оказывает влияния разница в индексе массы тела пациентов [56–58].

В 1992 г. S. Tagliacozzo и соавт. опубликовали исследование, в котором провели процентную оценку поражения групп ЛУ на примере 60 изученных послеоперационных материалов при правосторонней локализации опухоли на различных стадиях заболевания: пара- и эпиколическая группы были поражены в 96 % случаев, мезоколическая группа оказалась вовлечен-

ной в 43 %, а апикальная — в 34 % наблюдений [59]. При этом метастатическое поражение апикальной группы ЛУ является значимым неблагоприятным фактором общей и безрецидивной выживаемости. Это было доказано при сравнении 2 групп пациентов: с поражением пара- и эпиколических ЛУ (группа 1) и с вовлечением апикальных ЛУ (группа 2). Общая и безрецидивная выживаемость составила 72,5 и 38,1 % соответственно [60]. В исследовании Y. Yamaoka и соавт. с участием 662 пациентов, целью которого являлось изучение оптимального объема лимфаденэктомии при опухолях толстой кишки различных стадий ($\geq T1$), приведены данные, демонстрирующие, что лишь в 0,7 % изученных случаев при опухолях T1 наблюдаются метастазы в мезоколические ЛУ, расположенные более чем в 5 см от границы новообразования, при этом поражение ЛУ апикальной группы не зарегистрировано вовсе. Однако данный показатель меняется при опухолях стадии $\geq T2$: в этих ситуациях частота метастазирования в апикальную группу ЛУ составила 2 % наблюдаемых случаев [61]. В середине 2022 г. S. Liu и соавт. был опубликован систематический обзор с метаанализом, в котором сравнивали онкологические исходы при выборе лимфаденэктомии в объемах D2 и D3 с учетом правосторонней локализации рака. В данном обзоре предполагается, что лимфаденэктомия в объеме D3 превосходит таковую в объеме D2, улучшая отдаленные результаты в отношении кровопотери, количества полученных ЛУ и 3- и 5-летней общей и безрецидивной выживаемости [62]. Схожие результаты наблюдались при анализе других исследований [63, 64]. При рассмотрении вопроса о выборе объема лимфаденэктомии при правосторонней локализации рака следует упомянуть исследование Y. Kanemitsu и соавт. (2013), в котором приводятся данные о так называемом феномене “skip metastasis”, при котором в 1,6 % (6 из 370) исследованных случаев наблюдались метастазы в апикальные ЛУ, минуя при этом мезоколическую группу [65].

Из этого следует, что независимым предиктором выживаемости при оценке всей когорты пациентов с правосторонней локализацией опухоли является общее количество определяемых ЛУ ≥ 12 . При этом существует значимая необходимость дальнейшего исследования метастатического поражения апикальной группы ЛУ ввиду наличия корреляции с распространенностью и стадией опухолевого процесса.

Выводы

Обобщая материалы исследуемой научной литературы, можно сделать вывод, что в настоящее время в клиническую практику активно внедряются новые методы оперативного лечения локализованных форм рака толстой кишки, в основе которых лежит принцип сохранения органов. Сегментарные резекции активно применяются в качестве альтернативы общепринятым

методикам при раке левых отделов ободочной кишки, демонстрируя свою целесообразность и безопасность. Что касается локализованных форм рака слепой кишки, то широкое применение илеоцекальных

резекций и выбор данного объема в качестве оптимального требуют дальнейшего изучения с оценкой как непосредственных, так и отдаленных результатов лечения.

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

1. The state of oncological care to the population of Russia in 2021. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: P. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia, 2022.
2. Arnaud J.P., Tuech J.J., Duplessis R. et al. Place de la colectomie subtotale/totale dans le traitement en urgence des cancers occlusifs du colon gauche. *Ann Chir* 1999;53(10):1019–22.
3. Papastavrou N. Darm. In: *Chirurgie Historisch Gesehen. Anfang – Entwicklung – Differenzierung*. Düstri-Verlag, Deisenhofen bei München, 1973. Pp. 107–131.
4. Павлов Е.В. Два случая резекции кишечника. Труды и протоколы общества врачей в Санкт-Петербурге, 1886–1887 гг. С. 158.
Pavlov E.V. Two cases of bowel resection. Proceedings and protocols of the society of doctors in St. Petersburg, 1886–1887. P. 158. (In Russ.)
5. Hall D.P. Our surgical heritage. *Am J Surg* 1970;120(1):122–3. DOI: 10.1016/s0002-9610(70)80163-5
6. Von Mikulicz J. Chirurgische Erfahrungen über das Darmcarcinom. *Dis Colon Rectum* 1980;23(7):513.
7. Gorecki P., Gorecki W. Jan Mikulicz-Radecki (1850–1905) – the creator of modern European surgery. *Dig Surg* 2002;19(4): 313–8; discussion 318–20. DOI: 10.1159/000064574
8. Hartmann P.H. Nouveau procedure d’ablation des cancers de la partie terminale du colon pelvien. XXX Congress Français de Chirurgie Process Verbeux. Mémoires et Discussion 1921;30:411.
9. Miles W.E. A method of performing abdomino-perineal excision for carcinoma of the rectum and of the terminal portion of the pelvic colon (1908). *Cancer J Clin* 1971;21(6):361–4. DOI: 10.3322/canjclin.21.6.361
10. Turnbull R.B. Cancer of the colon: The no-touch isolation technique of resection. New York, 1961. Pp. 1660–1674.
11. Heald R.J., Husband E.M., Ryall R.D. The mesorectum in rectal cancer surgery – the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 1982;69(10):613–6. DOI: 10.1002/bjs.1800691019
12. Heald R.J., Chir M., Smedh R.K. et al. Abdominoperineal excision of the rectum – an endangered operation. *Dis Colon Rectum* 1997;40(7):747–51. DOI: 10.1007/bf02055425
13. Hohenberger W., Weber K., Matzel K. et al. Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation – technical notes and outcome. *Colorectal Dis* 2009;11(4):354–64. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2008.01735.x
14. Hohenberger W., Merkel S., Weber K. Lymphadenektomie bei Tumoren des unteren Gastrointestinaltraktes. *Chirurg* 2007;78(3):217–25. DOI: 10.1007/s00104-007-1311-y
15. Killeen S., Mannion M., Devaney A. et al. Complete mesocolic resection and extended lymphadenectomy for colon cancer: a systematic review. *Colorectal Dis* 2014;16(8):577–94. DOI: 10.1111/codi.12616
16. Bademci R., Bollo J., Martinez Sanchez C. et al. Is segmental colon resection an alternative treatment for splenic flexure cancer? *Laparosc Adv Surg Tech* 2019;29(5):621–6. DOI: 10.1089/lap.2019.0041
17. Hajibandeh S., Hajibandeh S., Hussain I. et al. Comparison of extended right hemicolectomy, left hemicolectomy and segmental colectomy for splenic flexure colon cancer: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis* 2020;22(12):1885–907. DOI: 10.1111/codi.15292
18. Beisani M., Vallribera F., García A. et al. Subtotal colectomy versus left hemicolectomy for the elective treatment of splenic flexure colonic neoplasia. *Am J Surg* 2018;216(2):251–4. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2017.06.035
19. De Angelis N., Martínez-Pérez A., Winter D.C. et al. SFC Study Group. Extended right colectomy, left colectomy, or segmental left colectomy for splenic flexure carcinomas: a European multicenter propensity score matching analysis. *Surg Endosc* 2021;35(2): 661–72. DOI: 10.1007/s00464-020-07431-9
20. Martín Arévalo J., Moro-Valdezate D., García-Botello S.A. et al. Propensity score analysis of postoperative and oncological outcomes after surgical treatment for splenic flexure colon cancer. *Int J Colorectal Dis* 2018;33(9):1201–13. DOI: 10.1007/s00384-018-3063-1
21. Pang A.J., Marinescu D., Morin N. et al. Segmental resection of splenic flexure colon cancers provides an adequate lymph node harvest and is a safe operative approach – an analysis of the ACS-NSQIP database. *Surg Endosc* 2022;36(8):5652–9. DOI: 10.1007/s00464-021-08926-9
22. Manceau G., Alves A., Meillat H. et al. What is the optimal elective colectomy for splenic flexure cancer: end of the debate? A multicenter study from the GRECCAR Group with a propensity score analysis. *Dis Colon Rectum* 2022;65(1):55–65. DOI: 10.1097/DCR.0000000000001937
23. De Angelis N., Espin E., Ris F. et al. SFC Study Group. Emergency surgery for splenic flexure cancer: results of the SFC Study Group database. *World J Emerg Surg* 2021;16(1):20. DOI: 10.1186/s13017-021-00365-0
24. Chong C.S., Huh J.W., Oh B.Y. et al. Operative method for transverse colon carcinoma: transverse colectomy versus extended colectomy. *Dis Colon Rectum* 2016;59(7):630–9. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000619
25. Morarasu S., Clancy C., Cronin C.T. et al. Segmental versus extended colectomy for tumours of the transverse colon: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis* 2021;23(3):625–34. DOI: 10.1111/codi.15403
26. Matsuda T., Sumi Y., Yamashita K. et al. Optimal surgery for mid-transverse colon cancer: laparoscopic extended right hemicolectomy versus laparoscopic transverse colectomy. *World J Surg* 2018;42(10):3398–404. DOI: 10.1007/s00268-018-4612-z
27. Milone M., Manigrasso M., Elmore U. et al. Short- and long-term outcomes after transverse versus extended colectomy for transverse colon cancer. A systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2019;34(2):201–7. DOI: 10.1007/s00384-018-3186-4
28. Milone M., Degiuli M., Allaix M.E. et al. Mid-transverse colon cancer and extended versus transverse colectomy: Results of the Italian society of surgical oncology colorectal cancer network (SICO CCN) multicenter collaborative study. *Eur J Surg Oncol* 2020;46(9):1683–8. DOI: 10.1016/j.ejso.2020.01.006
29. Anania G., Davies R.J., Bagolini F. et al. Right hemicolectomy with complete mesocolic excision is safe, leads to an increased lymph node yield and to increased survival: results of a systematic review

- and meta-analysis. *Tech Coloproctol* 2021;25(10):1099–113. DOI: 10.1007/s10151-021-02471-2
30. Fukuoka H., Fukunaga Y., Nagasaki T. et al. Lymph node mapping in transverse colon cancer treated using laparoscopic colectomy with D3 lymph node dissection. *Dis Colon Rectum* 2022;65(3): 340–52. DOI: 10.1097/DCR.0000000000002108
 31. Huang X. Laparoscopic segmental colectomy with extensive D3 lymph node dissection: a good choice for right transverse colon cancer. *World J Surg Oncol* 2022;20(1):85. DOI: 10.1186/s12957-022-02530-4
 32. Motoki Y., Nakaguchi K., Nakano K. et al. A case of ascending colon cancer with intestinal malformation treated via laparoscopic surgery. *Gan to Kagaku Ryoho* 2016;43(12):1733–5.
 33. Iwata T., Ando K., Komatsu S. A case of anastomotic stage I cecal cancer recurrence after functional end-to-end anastomosis. *Gan to Kagaku Ryoho* 2019;46(1):75–7.
 34. Yabe N., Masuda M., Tamura E. et al. A case of complete response to computed tomography-guided celiac plexus neurolysis of pain associated with postoperative recurrence of colon cancer. *Gan to Kagaku Ryoho* 2018;45(13):1877–9.
 35. Lan Y.-T., Lin J.-K. Significance of lymph node retrieval from the terminal ileum for patients with cecal and ascending colonic cancers. *Ann Surg Oncol* 2011;18(1):146–52. DOI: 10.1245/s10434-010-1270-2
 36. Yada H., Sawai K., Taniguchi H. et al. Analysis of vascular anatomy and lymph node metastases warrants radical segmental bowel resection for colon cancer. *World J Surg* 1997;21(1):109–15. DOI: 10.1007/s002689900202
 37. Olofsson F., Buchwald P., Elmståhl S., Syk I. No benefit of extended mesenteric resection with central vascular ligation in right-sided colon cancer. *Colorectal Dis* 2016;18(8):773–8. DOI: 10.1111/codi.13305
 38. Toyota S., Ohta H., Anazawa S. Rationale for extent of lymph node dissection for right colon cancer. *Dis Colon Rectum* 1995;38(7):705–11. DOI: 10.1007/bf02048026
 39. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Japanese Classification of Colorectal, Appendiceal, and Anal Carcinoma: the 3d English Edition. *J Anus Rectum Colon* 2019;3(4):175–95. DOI: 10.23922/jarc.2019-018
 40. Le Voyer T.E., Sigurdson E.R., Hanlon A.L. et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol* 2003;21(15):2912–9. DOI: 10.1200/JCO.2003.05.062
 41. Li Destri G., Di Carlo I., Scilletta R. et al. Colorectal cancer and lymph nodes: the obsession with the number 12. *World J Gastroenterol* 2014;20(8):1951–60. DOI: 10.3748/wjg.v20.i8.1951
 42. Benedix F., Kube R., Meyer F. et al. Colon/Rectum Carcinomas (Primary Tumor) Study Group. Comparison of 17,641 patients with right- and left-sided colon cancer: differences in epidemiology, perioperative course, histology, and survival. *Dis Colon Rectum* 2010;53(1):57–64. DOI: 10.1007/DCR.0b013e318c703a4
 43. Kwak H.D., Ju J.K., Lee S.Y. et al. Comparison of right-side and left-side colon cancers following laparoscopic radical lymphadenectomy. *J Invest Surg* 2021;34(2):142–7. DOI: 10.1080/08941939.2019.1608334
 44. Moro-Valdezate D., Pla-Martí V., Martín-Arévalo J. et al. Factors related to lymph node harvest: does a recovery of more than 12 improve the outcome of colorectal cancer? *Colorectal Dis* 2013;15(10):1257–66. DOI: 10.1111/codi.12424
 45. Gonsalves W.I., Kanuri S., Tashi T. et al. Clinicopathologic factors associated with lymph node retrieval in resectable colon cancer: a Veterans' Affairs Central Cancer Registry (VACCR) database analysis. *J Surg Oncol* 2011;104(6):667–71. DOI: 10.1002/jso.21886
 46. Kim Y.W., Jan K.M., Jung D.H. et al. Histological inflammatory cell infiltration is associated with the number of lymph nodes retrieved in colorectal cancer. *Anticancer Res* 2013;33(11): 5143–50.
 47. Sarli L., Bader G., Iusco D. et al. Number of lymph nodes examined and prognosis of TNM stage II colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2005;41(2):272–9. DOI: 10.1016/j.ejca.2004.10.010
 48. Betge J., Harbaum L., Pollheimer M.J. et al. Lymph node retrieval in colorectal cancer: determining factors and prognostic significance. *Int J Colorectal Dis* 2017;32(7):991–8. DOI: 10.1007/s00384-017-2778-8
 49. Solon J.G. A radiological and pathological assessment of ileocolic pedicle length as a predictor of lymph node retrieval following right hemicolectomy for caecal cancer. *Tech Coloproctol* 2016;20(8):545–50.
 50. Zanghi A., Cavallaro A., Lo Menzo E. et al. Is there a relationship between length of resection and lymph-node ratio in colorectal cancer? *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2020;9(3):234–40. DOI: 10.1093/gastro/goz066
 51. Hida J., Yasutomi M., Maruyama T. et al. The extent of lymph node dissection for colon carcinoma: the potential impact on laparoscopic surgery. *Cancer* 1997;80(2):188–92.
 52. Sherpa P., Kc S.R. Factors influencing lymph node retrieval in colorectal adenocarcinoma. *J Nepal Health Res Counc* 2021;19(3):550–4. DOI: 10.33314/jnhrc.v19i3.3603
 53. Ahmadi O., Stringer M.D., Black M.A., McCall J.L. Clinicopathological factors influencing lymph node yield in colorectal cancer and impact on survival: analysis of New Zealand cancer registry data. *J Surg Oncol* 2015;111(4):451–8. DOI: 10.1002/jso.23848
 54. Wang L., Hollenbeak C.S., Stewart D.B. Node yield and node involvement in young colon cancer patients: is there a difference in cancer survival based on age? *J Gastro Intest Surg* 2010;14:1355–61.
 55. Ahmadi O., McCall J.L., Stringer M.D. Does senescence affect lymph node number and morphology? A systematic review. *ANZ J Surg* 2013;83(9):612–8. DOI: 10.1111/ans.12067
 56. Cheong J.Y., Young C.J., Byrne C. Does the body mass index impact lymph node yield for colorectal cancer resection, and does operative approach influence this: a review of bi-national colorectal cancer audit database. *ANZ J Surg* 2021;91(12):2707–13. DOI: 10.1111/ans.17227
 57. Linebarger J.H., Mathiason M.A., Kallies K.J., Shapiro S.B. Does obesity impact lymph node retrieval in colon cancer surgery? *Am J Surg* 2010;200(4):478–82. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2009.12.012
 58. Damadi A.A., Julien L., Arrangoiz R. et al. Does obesity influence lymph node harvest among patients undergoing colectomy for colon cancer? *Am Surg* 2008;74(11):1073–7.
 59. Tagliacozzo S., Daniele G.M., Accordino M. Linfadenectomia estesa e sopravvivenza a distanza nell'emicolectomia destra per carcinoma. *Ann Ital Chir* 1992;63(2):175–83.
 60. Kim C.H., Huh J.W., Kim H.R., Kim Y.J. Prognostic comparison between number and distribution of lymph node metastases in patients with right-sided colon cancer. *Ann Surg Oncol* 2014;21(4):1361–8. DOI: 10.1245/s10434-013-3426-3
 61. Yamaoka Y., Kinugasa Y., Shiomi A. et al. The distribution of lymph node metastases and their size in colon cancer. *Langenbecks Arch Surg* 2017;402(8):1213–21. DOI: 10.1007/s00423-017-1628-z
 62. Liu S., Li L., Sun H. et al. D3 versus D2 lymphadenectomy in right hemicolectomy: a systematic review and meta-analysis. *Surg Innov* 2022;29(3):416–25. DOI: 10.1177/15533506211060230
 63. Tsarkov P.V., Efetov S.K., Tulina I.A. et al. Survival rate after D3-lymphadenectomy for right-sided colic cancer: case-match study. *Khirurgiia (Mosk)* 2015;(12):72–9. DOI: 10.17116/hirurgia20151272-79
 64. Lieto E., Abdelkhalek M., Orditura M. et al. Propensity score-matched comparison between complete mesocolic excision and classic right hemicolectomy for colon cancer. *Minerva Chir* 2018;73(1):1–12. DOI: 10.23736/S0026-4733.17.07451-X
 65. Kanemitsu Y., Komori K., Kimura K., Kato T. D3 lymph node dissection in right hemicolectomy with a no-touch isolation technique in patients with colon cancer. *Dis Colon Rectum* 2013;56(7):815–24. DOI: 10.1097/DCR.0b013e3182919093

ORCID авторов / ORCID of authors

И.В. Матвеев / I.V. Matveev: <https://orcid.org/0000-0003-0489-9538>
М.А. Данилов / M.A. Danilov: <https://orcid.org/0000-0001-9439-9873>
А.В. Климашевич / A.V. Klimashevich: <https://orcid.org/0000-0002-2925-0260>
А.К. Аллахвердиев / A.K. Allahverdiev: <https://orcid.org/0000-0001-8378-2738>
А.В. Леонтьев / A.V. Leontiev: <https://orcid.org/0000-0003-3363-6841>
А.Б. Байчоров / A.B. Baychorov: <https://orcid.org/0000-0003-0641-0572>
З.М. Абдулатипова / Z.M. Abdulatipova: <https://orcid.org/0000-0002-8599-8089>
А.В. Максименко / A.V. Maksimenko: <https://orcid.org/0000-0003-0140-9759>

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

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

Кабозантиниб при гепатоцеллюлярном раке: от предклинических экспериментов к наблюдательным исследованиям

М.Ю. Федянин

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;
 ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 108814 Москва, ул. Сосенский стан, 8;
 ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 105203 Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70

Контакты: Михаил Юрьевич Федянин fedianinmu@mail.ru

По результатам регистрационных исследований препарат кабозантиниб, механизм действия которого определяется ингибированием тирозинкиназ относительно широкого спектра клеточных рецепторов, зарегистрирован в лечении гепатоцеллюлярного рака, рака почки и рака щитовидной железы. В данном обзоре литературы собраны данные по механизму действия, результаты предклинических экспериментов и исследований I–III фаз. Акцент сделан на особенностях переносимости и эффективности препарата в популяции пациентов с гепатоцеллюлярным раком.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярный рак, кабозантиниб, тирозинкиназные ингибиторы

Для цитирования: Федянин М.Ю. Кабозантиниб при гепатоцеллюлярном раке: от предклинических экспериментов к наблюдательным исследованиям. Тазовая хирургия и онкология 2022;12(4):41–51. DOI: 10.17650/2686-9594-2022-12-4-41-51

Cabozantinib in hepatocellular cancer: from preclinical experiments to observational studies

M. Yu. Fedyanin

N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia; Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka", Department of Health of Moscow; 8 Sosenskiy Stan St., Moscow 108814, Russia; National Medical and Surgical Center named after N. I. Pirogov, Ministry of Health of Russia; 70 Nizhnyaya Pervomayskaya St., Moscow 105203, Russia

Contacts: Mikhail Yuryevich Fedyanin fedianinmu@mail.ru

Based on the results of registration studies, the drug cabozantinib, the mechanism of action of which is determined by the inhibition of tyrosine kinases on a relatively wide range of cellular receptors, is registered in the treatment of hepatocellular cancer, kidney cancer and thyroid cancer. This literature review collects data on the mechanism of action, the results of preclinical experiments and phases I–III studies. Emphasis is placed on the tolerability and efficacy of the drug in the population of hepatocellular cancer patients.

Keywords: hepatocellular cancer, cabozantinib, tyrosine kinase inhibitors

For citation: Fedyanin M. Yu. Cabozantinib in hepatocellular cancer: from preclinical experiments to observational studies. Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology 2022;12(4):41–51. (In Russ.). DOI: 10.17650/2686-9594-2022-12-4-41-51

Введение

Кабозантиниб — мультитаргетный тирозинкиназный ингибитор, который в основном блокирует рецепторы к VEGF1/3 и MET, а также активен в отношении рецепторов RET, KIT и рецепторов семейства TAM (AXL, TYRO3, MER) [1, 2]. Рецептор MET экспрессируется на опухолевых клетках у 40 % пациентов с гепа-

тоцеллюлярным раком (ГЦР) и рассматривается как одна из ключевых мишеней преодоления резистентности к сорафенибу. Интересно, что изолированное ингибирование MET с помощью тивантиниба в III фазе клинического исследования оказалось неэффективным у пациентов с распространенным ГЦР с высоким уровнем экспрессии MET тканью опухоли и констатированной

резистентностью к сорафенибу [3]. Это говорит о необходимости применения мультитаргетных агентов с целью подавления активности нескольких мишеней для реализации противоопухолевого действия.

Предклинические эксперименты и механизм действия

В доклинических исследованиях кабозантиниб в наномолярных концентрациях (пМ) подавлял способность клеток ГЦР с гиперэкспрессией MET к пролиферации, миграции и инвазии за счет снижения экспрессии STAT3, АКТ и ERK1/2 [1]. При этом спектр молекулярных мишеней и концентрации, при которых кабозантиниб ингибирует данные мишени, отличают его от других таргетных препаратов, которые применяются в лечении пациентов с ГЦР (см. таблицу) [2–7].

Кроме того, ряд обозначенных в таблице мишеней входят в систему сигналинга патогенетического развития ГЦР. Так, экспрессия AXL отмечается при развитии гипоксии, что поддерживает способность клеток к метастазированию через работу транскрипционного фактора HIF2α [8]. Углубленные исследования на клеточных линиях ГЦР показали, что экспрессия AXL приводит к активации PI3K/АКТ-, ERK/MAPK-, JNK- и PAK1-сигнальных путей. Также увеличивается экспрессия белков мишеней к TGFβ (PAL1, MMP9, Snail) и транскрипционного фактора Slug. Активность AXL и рецептора MET в клетках ГЦР способствует прогрессированию заболевания и развитию резистентности к сорафенибу за счет восстановления активности PI3K/АКТ- и ERK/MAPK-сигнальных путей, поддерживает способность клетки к инвазии, миграции и метастазированию, а также способствует процессу ангиогенеза. Важно помнить, что развитие резистентности к сорафенибу сопровождается гиперэкспрессией HGF, что изменяет характер микроокружения опухоли за счет привлечения HGF-секретирующих макрофагов M2-типа [9]. Соответственно, кабозантиниб, мишенями которого являются как AXL-, так и MET-рецепторы, потенциально должен был быть эффективен при распространенном ГЦР.

Влияние кабозантиниба на ангиогенез также было подтверждено в экспериментальных работах. В культуре клеток гепатоцитов кабозантиниб ингибировал HGF-индуцированное фосфорилирование MET и VEGF-индуцированное фосфорилирование VEGFR2 [6], что на животных моделях ГЦР проявлялось подавлением опухолевого роста, способности новообразования к метастазированию и васкуляризации [10–12]. Подавляя секрецию клетками VEGF, кабозантиниб также изменяет микроокружение опухоли, что проявляется снижением активности Т-регуляторных лимфоцитов, миелоидных клеток-супрессоров и усилением инфильтрации лимфоцитами, созреванием дендритных клеток в антигенпрезентирующие клетки [13, 14].

Спектр мишеней, на которые воздействуют кабозантиниб, ленаватиниб, сорафениб и регорафениб

Spectrum of targets affected by cabozantinib, lenvatinib, sorafenib, and regorafenib

Мишень Target	IC ₅₀ , нмоль/л IC ₅₀ , nmol/L			
	Кабозантиниб Cabozantinib	Ленаватиниб Lenvatinib	Сорафениб Sorafenib	Регорафениб Regorafenib
VEGFR2	0,035	4	90	4,2
VEGFR1	–	22	–	13
VEGFR3	–	5,2	20	46
MET	1,3	–	–	–
AXL	7	–	–	–
FLT3	11,3	–	58	–
KIT	4,6	100	68	7
RET	5,2	–	–	1,5
TIE-2	14,3	–	–	311
RON	124	–	–	–
FGFR1	–	46	580	202
PDGFRα	–	51	–	–
PDGFRβ	–	39	57	22
EGFR	–	6500	–	–
RAF1	–	–	6	2,5
BRAF ^{WT}	–	–	22	28
BRAF ^{V600E}	–	–	38	19

Примечание. IC₅₀ – половина максимальной ингибирующей концентрации, AXL – анексэлект, EGFR – рецептор эпидермального фактора роста, FGFR – рецептор фактора роста фибробластов, FLT3 – FMS-подобная тирозинкиназа 3, MET – мезенхимально-эпителиальный переходный фактор, PDGFR – тромбоцитарный рецептор фактора роста, VEGFR – рецептор фактора роста эндотелия сосудов.

Note. IC₅₀ – half maximal inhibitory concentration, AXL – anexelekt, EGFR – epidermal growth factor receptor, FGFR – fibroblast growth factor receptor, FLT3 – FMS-like tyrosine kinase 3, MET – mesenchymal-epithelial transition factor, PDGFR – platelet-derived growth factor receptor, VEGFR – vascular endothelial growth factor receptor.

Различные представители семейства рецепторов TAM, к которым относится и AXL, являются ключевыми звеньями реализации иммунного противоопухолевого ответа [9]. Так, в другом эксперименте на клеточных линиях ГЦР, резистентных к сорафенибу, было показано, что кабозантиниб, ингибируя AXL, приводил к увеличению экспрессии PDL, что потенциально поддерживало гипотезу эффективного сочетания кабозантиниба и ингибиторов иммунных контрольных точек [15]. Данная гипотеза также поддерживалась

результатами экспериментов *in vivo* — был достигнут синергетический эффект ингибиторов AXL, TAM и ингибиторов иммунных контрольных точек [16]. Еще один из механизмов повышения чувствительности опухоли к иммунотерапевтическому воздействию при применении кабозантиниба реализовался за счет подавления активности миелоидных клеток-супрессоров и изменения соотношения в микроокружении CD4+ и CD8+-лимфоцитов [17, 18]. Следует отметить, что рецепторы семейства TAM и их лиганд GAS6 подавляют созревание антигенпрезентирующих клеток и снижают рекрутмент опухоль-инфильтрирующих Т-лимфоцитов. GAS6 связывается с рецепторами MER, что способствует приобретению макрофагами более иммуносупрессивного фенотипа M2. Активация рецептора AXL может подавлять экспрессию белков главного комплекса гистосовместимости I класса [19, 20]. При этом кабозантиниб подавляет IL-4-индуцированную поляризацию макрофагов [21], что способствует приобретению последними противоопухолевого фенотипа (M1) [22].

Кабозантиниб, тем самым, через антиангиогенный и иммуномодулирующий эффект приводит к рекрутменту активных форм нейтрофилов, снижению популяции клеток иммуносупрессивного фенотипа (PD-1+CD8+-Т-лимфоцитов и Т-регуляторных клеток), увеличению популяций циркулирующих Т-клеток памяти и эффекторных клеток. Однако не все данные столь позитивны. Так, в исследовании на 4 моделях ГЦР описан не столь выраженный иммуномодулирующий эффект кабозантиниба: отмечена стабилизация в 2 моделях опухоли, в других 2 не наблюдалось торможения роста опухоли. Более того, не отмечено увеличения терапевтической эффективности при применении комбинации кабозантиниба с анти-PD-L1-антителами [23]. С другой стороны, в клинических исследованиях у пациентов с раком почки кабозантиниб переключал иммуносупрессивный фенотип миелоидных клеток в противоопухолевый, что приводило к повышению концентраций NK-клеток и Т-лимфоцитов [24]. При метастатическом уротелиальном раке кабозантиниб снижал содержание Т-регуляторных лимфоцитов [25]. Во II фазе исследования при тройном негативном раке молочной железы препарат повышал содержание цитотоксичных Т-лимфоцитов и снижал уровень периферических миелоидных клеток-предшественников [26]. Применение комбинации кабозантиниба с атезолизумабом в Ib фазе клинического исследования при гормонорефрактерном раке предстательной железы увеличивало число активированных цитотоксических Т-лимфоцитов и параллельно приводило к снижению в периферической крови уровня клеток иммуносупрессивного фенотипа [27].

S. Casuso и соавт. оценили эффективность 31 препарата, которые были одобрены FDA или находятся на этапе клинических исследований, в отношении па-

нели клеточных линий ГЦР. Оказалось, что кабозантиниб, как и другие мультитирозинкиназные ингибиторы, показывал низкую эффективность. Однако кабозантиниб был эффективнее в случае, если опухолевые клетки экспрессировали гены, поддерживающие эпителиоидный фенотип, маркеры прогениторных клеток и гепатоцитов. Также свое цитотоксическое действие препарат проявлял в отношении с-Met-амплифицированных клеточных линий [28].

Таким образом, спорные данные преclinical экспериментов противоопухолевой эффективности кабозантиниба должны были быть разрешены результатами клинических исследований.

Исследования I фазы

Результаты I фазы исследования еще номерного препарата (XL184) были опубликованы в 2011 г. Применялся классический для первых фаз дизайн 3 + 3 с 9 дозовыми когортами интермиттирующего приема (1–5-й дни приема в дозах от 0,08 до 11,52 мг/кг/9 дней перерыва), 2 когортами постоянного приема фиксированной дозы (175 и 265 мг/сут) и 2 когортами приема препарата в капсулах (175 и 265 мг/сут). Хотя в исследование и разрешалось включать пациентов с рефрактерными к стандартному лечению опухолями любых локализаций, включая лимфомы, большинство больных (37 (44 %) из 85) имели медулярный рак щитовидной железы; 75 % пациентов ранее проводилась химиотерапия. Дозолимитирующая токсичность была отмечена у 2 из 3 пациентов в когорте 9 (11,52 мг/кг интермиттирующего приема) в виде повышения уровня трансаминаз III степени, ладонно-подошвенного синдрома III степени и повышения уровня липазы III степени; в когорте 11 (265 мг/сут в виде непрерывного приема) у 2 из 10 пациентов развивались мукозиты II–III степени, в когорте 13 (250 мг в виде капсул) — повышение уровня трансаминаз III степени и ладонно-подошвенный синдром III степени. В связи с полученными результатами рекомендованной для дальнейших исследований дозой явилась доза 175 мг/сут в виде капсул. Если рассматривать всех пациентов, включенных в исследование, то у 90 % пациентов были зарегистрированы те или иные нежелательные явления любой степени, связанные с приемом кабозантиниба. Наиболее частыми осложнениями с встречаемостью >20 % явились диарея, слабость, снижение аппетита, тошнота, ладонно-подошвенный синдром, сыпь, повышение уровня трансаминаз, рвота, воспаление слизистых оболочек. Нежелательные явления III–IV степени были зарегистрированы: у 1 пациента — тромбоэмболия легочной артерии, у 2 пациентов — артериальная гипертензия. Не отмечено взаимосвязи частоты и спектра осложнений с локализацией первичной опухоли.

Из 35 пациентов с медулярным раком щитовидной железы и измеряемыми проявлениями болезни объективный эффект был зарегистрирован у 10 (29 %) пациентов

с медианой времени реализации ответа 49,5 сут. Суммарно среди 85 пациентов со всеми нозологиями объективный эффект был зарегистрирован у 17 больных, однако у 7 он не был подтвержден. Стабилизация заболевания на срок >6 мес была описана у 41 % пациентов с медулярным раком щитовидной железы. Медиана длительности эффектов в этой нозологии не была достигнута (3,9 мес — >35 мес). При этом эффекты наблюдались независимо от предшествующего назначения мультитирозинкиназных ингибиторов. Интересно, что, несмотря на активность кабозантиниба в отношении рецептора RET, не было отмечено корреляции эффекта с наличием альтераций в гене данного рецептора. Фармакодинамически на фоне приема кабозантиниба наблюдалось снижение в плазме крови концентраций плацентарного фактора роста, VEGF-A, растворимого рецептора 2-го типа к VEGF, эритропоэтина, растворимого рецептора MET; отмечено снижение фосфорилирования белков MET и RET в биоптатах кожи [29].

В 2014 г. были представлены результаты I фазы исследования препарата при раке почки. В исследование включались пациенты с метастатическим раком почки, гистологически с преимущественно светлоклеточным компонентом, рефрактерным к стандартной на тот период времени терапии. Среди 25 включенных пациентов медиана числа линий предшествующей терапии составила 2, 88 % пациентов ранее проводилась терапия мультитирозинкиназными ингибиторами, 60 % — ингибиторами mTOR. Большинство пациентов в исследовании относились к группе промежуточного прогноза по Heng. Среди наиболее частых осложнений терапии III–IV степени сообщалось о слабости (20 %) и диарее (12 %), реже — о снижении аппетита (4 %), артериальной гипертензии (4 %), ладонно-подошвенном синдроме (4 %), рвоте (4 %). Среди лабораторных изменений у 12 из 25 пациентов отмечены проявления гипотиреозидизма (все I–II степени). Нежелательные явления в качестве причины прекращения лечения выступили у 24 % пациентов. Стартовая доза препарата в исследовании составила 140 мг/сут. Редукция дозы препарата зарегистрирована у 20 из 25 пациентов: только 6 пациентов завершили лечение на фоне приема дозы 100 мг/сут, 11 пациентов — 60 мг/сут, 2 пациента — 40 мг/сут и 1 пациент — 20 мг/сут. Таким образом, медиана суточной дозы составила 75,5 мг, а медиана интенсивности дозового режима — 53,9 %. У 28 % пациентов был зарегистрирован объективный эффект, включая пациента с саркоматоидной дифференцировкой опухоли. При этом эффекты развивались независимо от числа линий предшествующей терапии. Длительность эффекта варьировала от 1,7 до >16,6 мес, медиана не была достигнута. Контроль над болезнью был достигнут у 80 % пациентов. При медиане наблюдения 28,3 мес медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 12,9 мес, а медиана общей выживаемости (ОВ) — 15 мес. Авторы отметили актив-

ность препарата и в отношении метастатического поражения костей [30]. Последнее явилось актуальным в связи с резистентностью метастазов данной локализации при раке почки к большинству других мультитирозинкиназных ингибиторов [31] и соответствовало предклиническим экспериментам, в которых кабозантиниб показал свою активность в отношении развития остеобластических и остеолитических метастазов на ксенографтных моделях [32, 33].

Для выявления взаимосвязи между концентрацией кабозантиниба и вероятностью достижения тех или иных критериев эффективности и токсичности был проведен специальный математический анализ по построению модели по типу «воздействие—реакция». Данная модель предполагала снижение относительного риска прогрессирования или шанса развития токсичности при применении различных доз препарата (60, 40 и 20 мг). Она была разработана на основании результатов исследования CELESTIAL. Выявлена статистически значимая зависимость между экспозицией кабозантиниба, эффективностью и профилем токсичности у больных ГЦР. В отношении ОВ выявлена большая эффективность при применении доз 40 мг (отношение рисков (ОР) 0,84) и 60 мг (ОР 0,7) в сравнении с дозой 20 мг; в отношении ВБП отмечены аналогичные тенденции: ОР для дозы 40 мг составило 0,73, а для дозы 60 мг — 0,62. И наоборот, для доз 20 и 40 мг был показан меньший риск развития нежелательных явлений в сравнении с дозой 60 мг: для ладонно-подошвенного синдрома ОР составило 0,31 и 0,66, для диареи — 0,61 и 0,86, для артериальной гипертензии — 0,46 и 0,76 соответственно. Снижение дозы кабозантиниба, с одной стороны, снижает риск развития нежелательных явлений, но с другой — может быть ассоциировано со снижением эффективности. Интересно, что клиренс кабозантиниба также влиял на риск развития осложнений. Так, при медленном клиренсе 0,95 л/ч, когда длительность действия препарата увеличивалась, риск развития нежелательных явлений также возрастал в 1,82 раза в сравнении с таковым у пациентов с более быстрым клиренсом — 1,95 л/ч [34].

Как и для многих тирозинкиназных ингибиторов, дозы кабозантиниба, которые были определены как максимально переносимые по результатам исследований первых фаз с последующим включением большего числа пациентов, ассоциировались со значимым риском развития нежелательных явлений, что компрометировало эффективность лечения. И именно приведенные данные по переносимости лечения и фармакокинетические данные ранних фаз исследований позволили рекомендовать к дальнейшему изучению суточную дозу кабозантиниба 60 мг [35].

Фармакокинетика

В ряде стран кабозантиниб выпускается в форме капсул и таблеток. В капсульной форме препарат

зарегистрирован для лечения медулярного рака щитовидной железы (в РФ данная форма препарата не зарегистрирована), в таблетированной – для лечения светлоклеточного варианта рака почки и ГЦР. В РФ зарегистрирована только таблетированная форма. Одобренная доза составляет 60 мг/сут, однако она может быть снижена с учетом сопутствующей патологии и терапии до 40 или 20 мг/сут [36]. Оптимальной дозой стратегией применения кабозантиниба следует считать назначение препарата в стартовой дозе 60 мг/сут с дальнейшей возможностью быстрой редукции дозы в зависимости от переносимости, что особенно важно в первые недели приема, когда риск развития нежелательных явлений максимален [37]. После купирования осложнений прием препарата может быть возобновлен в сниженной дозе 40 мг/сут или при 2-м уровне снижения дозы – 20 мг/сут.

Устойчивая концентрация кабозантиниба в плазме крови достигается к 15-му дню приема [29]. Период полувыведения препарата составляет около 99 ч, что определяет необходимость прерывания терапии в случае развития нежелательных явлений до 7 дней. Необходимо воздержаться от приема кабозантиниба за 21 день до хирургического лечения [36].

Кабозантиниб метаболизируется в печени системой цитохромов CYP3A4 и преимущественно выводится с калом (54 %; 43 % в неизменном виде) и в меньшей степени – с мочой (27 %, только в виде метаболитов). Это определяет необходимость наличия у пациента адекватной функции печени. Так, при умеренной или низкой степени выраженности печеночной недостаточности увеличивается концентрация кабозантиниба в плазме крови (≤ 81 % выше в AUC0 – ∞) [38]. В связи с этим при функции печени в рамках Child-Pugh A снижать дозу препарата не требуется, а при Child-Pugh B стартовая доза не должна превышать 40 мг/сут. Кабозантиниб не следует назначать при выраженном нарушении функции печени.

Функция почек не компрометирует эффективность кабозантиниба, хотя может потребовать, с большой долей вероятности, снижения дозы препарата с целью улучшения переносимости лечения. Препарат не изучался в полной мере при скорости клубочковой фильтрации < 30 мл/мин. В то же время препарат не подвергается гемодиализу, и дозу его редуцировать в этом случае не нужно [39, 40].

Следует избегать совместного назначения кабозантиниба и препаратов, значимо модифицирующих функцию цитохрома CYP3A4, или же необходимо рассматривать снижение дозы кабозантиниба на 20 мг в случае параллельного применения ингибиторов CYP3A4 и повышение дозы на 20 мг при применении индукторов CYP3A4. Интересно, что на абсорбцию кабозантиниба не влияет прием ингибиторов протонной помпы, но влияет уровень кислотности желудоч-

ного сока, что определяет необходимость приема препарата натощак (не менее чем за 2 ч до приема пищи и 1 ч после) [38].

Исследования II фазы

Во II фазу исследования кабозантиниба включались пациенты с 9 различными нозологиями. Доза препарата составляла 100 мг/сут. В случае отсутствия прогрессирования через 12 нед лечения пациентов рандомизировали в группы плацебо и кабозантиниба. Однако эта часть исследования была досрочно прекращена, так как промежуточный анализ данных показал значимо более высокий уровень контроля над заболеванием в группе кабозантиниба [41].

В когорту больных ГЦР был включен 41 пациент с функцией печени Child-Pugh A (CP A). Из 32 пациентов 22 ранее уже проводилась системная терапия, включая сорафениб. Частота объективных эффектов к 12-й неделе лечения составила 5 % (подтвержденный частичный эффект), еще у 22 пациентов была зарегистрирована стабилизация. Таким образом, частота контроля над заболеванием составила 66 %. Медиана ОВ составила 11,5 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 7,3–15,6) [42].

В исследование II фазы по применению кабозантиниба при распространенном ГЦР, проведенное в Японии, было включено 34 пациента, из них 14 без предшествующего применения сорафениба. Доза препарата составляла 60 мг/сут. Первичным критерием эффективности явилась 24-недельная ВБП. Данный показатель составил 59,8 % в группе с предшествующим назначением сорафениба и 16,7 % в группе без него, суммарный показатель – 40,1 %. Медиана ВБП составила 3,6 мес в группе без сорафениба в анамнезе, 7,4 мес – в группе без него и 5,6 мес – среди всех включенных пациентов. Показатель контроля болезни составил 85, 64,3 и 76,5 % соответственно. Нежелательные явления III–IV степени были зарегистрированы у 80 %, редукция дозы препарата потребовалась 91,2 % пациентов, а медиана дозовой интенсивности составила 37,3 %. Трое (8,8 %) пациентов прекратили прием препарата в связи с нежелательными явлениями [43].

Исследования III фазы

Полученные результаты позволили инициировать исследование III фазы CELESTIAL – двойное слепое плацебоконтролируемое рандомизированное многоцентровое исследование. Было рандомизировано 707 пациентов с распространенным ГЦР, у которых имелось прогрессирование заболевания или непереносимость сорафениба, в отношении 2:1 между группами кабозантиниба ($n = 470$) и плацебо ($n = 237$). Пациенты должны были иметь функциональный статус по EGOG 0–1 и функцию печени в рамках Child-Pugh A. Первичным критерием эффективности исследования была

определена ОВ. В качестве вторичных критериев выступали ВБП и частота объективных ответов [5]. Всем пациентам ранее проводилась терапия сорафенибом, 27 % больных проведено 2 линии лечения; в качестве основного этиологического фактора развития ГЦР выступали вирусные гепатиты. Гепатит С был диагностирован у 38 %, гепатит В – у 23–24 % пациентов. У большинства (90–91 %) пациентов отмечалась стадия С по классификации BCLC; экстрапеченочные проявления болезни зарегистрированы у 77–79 %.

В группе кабозантиниба по сравнению с группой плацебо значимо чаще достигались объективный эффект (4 % против <1 %) и контроль болезни (64 % против 33 %), выше были и значения медианы ВБП – 5,2 мес против 1,9 мес (ОР 0,44; 95 % ДИ 0,36–0,52; $p < 0,001$), времени до прогрессирования – 5,4 мес против 1,9 мес (ОР 0,41; 95 % ДИ 0,34–0,49) и ОВ – 10,2 мес против 8 мес (ОР 0,76; 95 % ДИ 0,63–0,92; $p = 0,005$) [5, 44].

Частота развития нежелательных явлений, связанных с лечением, составила 99 % в группе кабозантиниба и 92 % в группе плацебо, из них осложнения III–IV степени встречались у 68 и 38 % соответственно. Чаще всего при приеме кабозантиниба развивался ладонно-подошвенный синдром (17 % против 0 %), артериальная гипертензия (16 % против 2 %), повышение уровня аспаратаминотрансферазы (12 % против 2 %), слабость (10 % против 4 %) и диарея (10 % против 2 %). Снижение дозы кабозантиниба потребовалось 62 % пациентов вследствие развития ладонно-подошвенного синдрома (22 %), диареи (10 %), слабости (7 %), артериальной гипертензии (7 %), повышения уровня аспаратаминотрансферазы (2,6 %). Медиана времени до снижения дозы кабозантиниба составила 38 дней, а средняя суточная доза на прием – 35,8 мг. Прекращение терапии вследствие развития нежелательных явлений чаще наблюдалось в группе тирозинкиназного ингибитора – 16 % против 3 % в группе плацебо. Однако число летальных исходов по причине развития нежелательных явлений значимо не различалось. Зафиксировано 4 (1 %) случая в группе кабозантиниба и 1 (0,4 %) случай в группе плацебо. При анализе группы пациентов пожилого возраста нежелательные явления ожидаемо наблюдались чаще, так же как и отмена приема препарата (22 % в группе пациентов старше 65 лет и 11 % в группе пациентов моложе 65 лет) в сравнении с пациентами относительного молодого возраста [46]. Отмечалось повышение показателей ВБП и ОВ среди пациентов, у которых было зарегистрировано развитие нежелательных явлений III–IV степени, в сравнении с общей популяцией пациентов [44].

Подгрупповой анализ показал эффективность кабозантиниба в отношении ОВ независимо от объема опухолевой нагрузки, уровня альфа-фетопротеина, этиологии заболевания, предшествующего проведения

химиоэмболизации, возраста, наличия макроваскулярной инвазии [45–48]. Аналогичные данные были получены и в отношении ВБП. Интересно, что повышение ОВ и ВБП при применении кабозантиниба наблюдалось независимо от длительности предшествующей терапии сорафенибом.

И хотя и заявлялось, что препарат эффективен независимо от этиологии ГЦР, следует отметить, что значимое повышение ОВ в сравнении с плацебо наблюдалось среди пациентов с невирусной этиологией ГЦР (ОР 0,72; 95 % ДИ 0,54–0,96), а также с гепатитом В (ОР 0,69; 95 % ДИ 0,51–0,94), но не с гепатитом С (ОР 1,11; 95 % ДИ 0,72–1,71).

При изучении влияния функции печени на эффективность кабозантиниба исследователи провели анализ показателя индекса ALBI, учитывая, что критерием включения в исследование была функция печени по Child-Pugh A. Исследователи подтвердили эффективность тирозинкиназного ингибитора при удовлетворительной функции печени (индекс ALBI 1–2) [49]. Интересно, что на 8-й неделе лечения ухудшение течения цирроза печени до уровня Child-Pugh B отмечено у 51 пациента в группе кабозантиниба и у 22 – в группе плацебо [50, 51].

Так как самочувствие пациентов с ГЦР определяется как объемом опухолевой нагрузки и выраженностью цирроза печени, так и осложнениями терапии, это подчеркивает важность оценки качества жизни пациентов в рамках рандомизированных исследований. В исследовании CELESTIAL при каждом визите пациенты заполняли опросник EQ-5D-5L – и к 50-му дню лечения было отмечено незначительное снижение среднего балла качества жизни (QALY) в сравнении с плацебо. Однако при продолжении терапии кабозантинибом показатели здоровья улучшались в исследовательской группе, и отмечалось уже клинически и статистически значимое улучшение среднего показателя QALY [52].

Интересно сравнить эффективность кабозантиниба с другими опциями терапии 2-й линии лечения больных ГЦР. Так, в рамках сетевого метаанализа результатов рандомизированных исследований III фазы проведено сравнение 2 тирозинкиназных ингибиторов – кабозантиниба и регорафениба – во 2-й линии у пациентов с распространенным ГЦР с прогрессированием или с непереносимостью на терапии сорафенибом. Совокупный анализ 2 исследований (CELESTIAL и RESORCE) включил данные 1280 пациентов. В работе с регорафенибом несколько больше было больных из азиатского региона (38 % против 25 %), в остальном по основным характеристикам пациенты между исследованиями значимо не различались. При непрямом сравнении обоих препаратов отмечены схожие результаты в отношении увеличения показателей ОВ (ОР 1,21; 95 % ДИ 0,9–1,62), ВБП (ОР 1,02; 95 % ДИ 0,78–1,34) и уровня объективного эффекта (RD –3 %, 95 % ДИ

от $-7,6$ до $+1,7$). В подгрупповом анализе при оценке ВБП отмечены некоторые тенденции в пользу регорафениба у пациентов азиатской расы (ОР 1,55; 95 % ДИ 0,93–2,61) и в группе пациентов с вирусным гепатитом С (ОР 1,41; 95 % ДИ 0,74–2,65). ОВ была несколько лучше в группе кабозантиниба среди пациентов неазиатского региона (ОР 0,83; 95 % ДИ 0,61–1,14) и в группе вирусного гепатита В (ОР 0,79; 95 % ДИ 0,53–1,19). Тем не менее все эти находки были статистически незначимы. В непрямом сравнении с регорафенибом при приеме кабозантиниба наблюдались несколько чаще осложнения III–IV степени (RD 5 %, 95 % ДИ от 0,1 до 9,8), в частности диарея (RD 4,8 %, 95 % ДИ 1,1–8,5) и снижение аппетита (RD 4,4 %, 95 % ДИ 0,8–8,0) [53].

Однако эффективность и переносимость тирозинкиназных ингибиторов в рамках регистрационных исследований, куда включаются пациенты согласно определенным строгим критериям отбора, могут отличаться от реалий общей клинической практики. Важно обращать внимание на результаты, полученные в ходе наблюдательных программ.

Исследования реальной клинической практики

Одно из первых исследований реальной клинической практики было опубликовано коллегами из Австрии и Германии, которые проанализировали и опубликовали данные 74 пациентов с ГЦР, которым проводилась терапия кабозантинибом. Стадия С по BCLC была отмечена у 86 % больных, а удовлетворительную функцию печени (CP A) имели только 54 % пациентов. Средняя стартовая доза препарата составила 40 мг 1 раз в день. Частичный ответ был зарегистрирован у 5 % пациентов, медиана длительности лечения составила 4,4 мес, а медиана ОВ – 7,7 мес [54]. Аналогичные результаты были получены и в другой работе европейских коллег, где исследователи представили данные по эффективности тирозинкиназного ингибитора в подгруппе пациентов с функцией печени Child-Pugh B, в которой медиана ОВ составила всего 101 день против 292 дней в группе пациентов с функцией печени Child-Pugh A [55].

Исследователи из Италии проанализировали данные 61 пациента, которым также проводилась терапия кабозантинибом. Все пациенты имели удовлетворительную функцию печени (Child-Pugh A), и в большинстве случаев (75 %) терапия проводилась в 3-й линии. Медиана ОВ составила 12,1 мес, ВБП – 5,1 мес. Меньшие показатели выживаемости отмечены у пациентов с высоким уровнем альфа-фетопротеина (>400 нг/мл), сосудистой инвазией, ECOG PS >0 . Не отмечено различий в длительности лечения препаратом в зависимости от линии назначения ($p = 0,248$). Из нежелательных явлений чаще всего наблюдались слабость (67,7 %), диарея (54,2 %), анорексия (45,8 %),

ладонно-подошвенный синдром (43,8 %), снижение массы тела (24 %) и артериальная гипертензия (24 %). Временное прекращение приема препарата потребовалось 68,8 % пациентов, с медианой времени перерыва 13 дней, с полным прекращением терапии у 9,4 % пациентов. Это определило, что медиана ежедневной дозы кабозантиниба составила 49,6 мг [56].

Стандарты лечения распространенного ГЦР за последние несколько лет изменились, и в 1-й линии лечения рассматривается комбинация ингибиторов иммунных контрольных точек с антиангиогенной терапией, а во 2-й линии после тирозинкиназных ингибиторов могут назначаться препараты анти-PD1-антител в монорежиме. В проспективное регистрационное исследование CELESTIAL не включались пациенты с прогрессированием после иммунотерапии. В связи с этим нам помогают исследования реальной клинической практики по оценке эффективности кабозантиниба в данной клинической ситуации. Так, в многоцентровом ретроспективном исследовании среди 71 пациента, которым проводилась терапия комбинацией атезолизумаба и бевацизумаба в 1-й линии, во 2-й линии лечения 29 пациентам был назначен сорафениб, 19 – ленватиниб и 1 – кабозантиниб. Частота объективных эффектов и контроля болезни составила 6,1 и 63,3 % соответственно. При медиане наблюдения 11 мес медиана ВБП во всей группе пациентов составила 3,4 мес, а медиана ОВ – 14,7 мес. В группе ленватиниба показатели медианы ВБП были выше – 6,1 мес против 2,5 мес в группе сорафениба ($p = 0,004$), однако показатели ОВ значимо не различались [57]. В корейской популяции, которая включила данные 110 больных распространенным ГЦР, кабозантиниб у 81,8 % пациентов был назначен в 3-й линии терапии. В отличие от других ретроспективных исследований, в этой работе предшествующая терапия ниволумабом имела место у 74,5 %, а комбинация атезолизумаба с бевацизумабом – у 9,1 % пациентов. При медиане наблюдения 11,9 мес медиана ВБП составила 3,7 мес, медиана ОВ – 7,5 мес. Контроль болезни был зарегистрирован у 66,3 %, а объективный эффект – у 3,6 % пациентов [58].

Таким образом, по результатам наблюдательных исследований можно сделать вывод об эффективности кабозантиниба и в 3-й, и последующих линиях лечения, а также после предшествующей терапии ингибиторами иммунных контрольных точек. При этом переносимость терапии соответствует результатам регистрационных исследований. Дальнейшие исследования эффективности данного препарата при ГЦР были направлены на изучение комбинации кабозантиниба и иммунотерапии.

Комбинация кабозантиниба и ингибиторов иммунных контрольных точек

Первые результаты таких исследований были очень обнадеживающими. В однокогортное исследование Ib

фазы по применению комбинации кабозантиниба и ниволумаба при местно-распространенном ГЦР было включено 15 пациентов, 12 из которых после проведенного лечения выполнено хирургическое пособие, при этом у 5 пациентов был зарегистрирован полный патоморфологический эффект. При этом не отмечено ухудшения переносимости лечения от дополнительного введения кабозантиниба в схему [59]. Предварительные результаты исследования CheckMate-040 по применению комбинации кабозантиниба и ниволумаба с ипилимумабом или без него у пациентов с распространенным ГЦР показали достижение объективного эффекта в 17 % наблюдений при применении двойной комбинации и в 26 % случаев при применении тройной комбинации [60].

В дальнейшем было инициировано исследование III фазы (COSMIC-312), в которое включались пациенты с распространенным ГЦР (BCLC B и C), ранее не получавшие системного лечения, с удовлетворительной функцией печени (Child-Pugh A), ECOG PS 0–1. Порядка 740 больных были рандомизированы в 3 группы: кабозантиниб + атезолизумаб, сорафениб и кабозантиниб в монотерапии. Соотношение в группах составило 2:1:1, доза кабозантиниба в комбинированной схеме – 40 мг/сут. В качестве факторов стратификации выступали этиология заболевания, регион проживания и наличие экстрапеченочных проявлений болезни, а также макроваскулярной инвазии. Лечение проводилось до прогрессирования или непереносимой токсичности с оценкой эффективности каждые 6 нед. В исследовании были определены 2 первичных критерия эффективности: ОВ, которая оценивалась в ИТТ-популяции, и ВВП в модифицированной популяции у первых 372 пациентов, рандомизированных между группой комбинации и группой монотерапии сорафенибом. При медиане наблюдения 15,8 мес применение режима кабозантиниба с атезолизумабом значимо увеличило медиану ВВП с 4,2 до 6,8 мес в сравнении с сорафенибом (ОР 0,63; 95 % ДИ 0,44–0,91; $p = 0,0012$). Однако медианы ОВ не различались между группами – 15,4 и 15,5 мес соответственно (ОР 0,9; 95 % ДИ 0,69–1,18; $p = 0,438$) [61]. Данные результаты можно объяснить возможностями 2-й и последующих линий лечения в группе контроля, что не позволило получить увеличения ОВ. Вероятно, исследования в данном направлении будут продолжены и в первую очередь будут направлены на поиск биомаркеров эффективности комбинации.

Биомаркеры эффективности кабозантиниба

Среди клинических маркеров в первую очередь рассматривались признаки, отражающие функцию печени. В исследовании CELESTIAL, так же как и в исследованиях с рамуцирумабом, были отмечены более высокая ВВП и ОВ при благоприятном индексе ALBI (I–II) [62, 63]. При этом эффективность кабозантиниба, как говорилось выше, была выше плацебо

независимо от показателя ALBI. В качестве сравнения можно привести результаты исследования другого мультитирозинкиназного ингибитора – регорафениба, применение которого во 2-й линии лечения ГЦР при индексе ALBI III оказывало незначимый эффект, что может быть связано с большей частотой нежелательных явлений III–IV степени [62].

В качестве биомаркеров эффективности кабозантиниба также рассматривались молекулы MET, HGF, GAS6, VEGF-A, ANG2 и IL8. Однако ни одна из них не доказала свое предикторное значение [63].

При изучении молекулярно-генетических предикторов эффективности 31 противоопухолевого препарата, при анализе 34 образцов клеточных линий злокачественных опухолей печени проводилась корреляция между результатами экспрессионного анализа, исследования мутационного профиля и протеомного анализа и способностью препарата снижать жизнеспособность опухолевых клеток. Клеточные линии, в которых отмечались альтерации в генах RAS-MAPK-сигнального пути, что требовало активации FGFR4 посредством фактора роста фибробластов 19-го типа, были более чувствительны к действию MEK-ингибитора траметиниба, а не FGFR-ингибиторов. Клеточные линии с инактивирующими мутациями в гене TP53 были более чувствительны к mTOR-ингибиторам и ингибитору Auroga-киназы А аписертибу. Амплификация MET была предиктором гиперчувствительности к кабозантинибу и комбинации сорафениба с ингибиторами MAP-киназ 1 и 2 [28]. Однако полученные находки требуют валидации в клинических исследованиях. Также следует отметить, что большинство клеточных линий в исследовании относились к более агрессивно текущим опухолям с пролиферативным молекулярно-генетическим фенотипом.

Еще в одной предклинической работе исследователи сравнили дозозависимую эффективность сорафениба, регорафениба, ленватиниба и кабозантиниба в высоко- (HepG2, Hep3B и Huh7), умеренно- (SNU423) и низкодифференцированных (SNU449) 2D/3D клеточных культурах ГЦР. Авторы заметили, что сорафениб и регорафениб в наибольшей степени подавляли пролиферативную активность и индуцировали апоптоз в высокодифференцированных культурах с «диким типом» гена TP53. Ленватиниб и кабозантиниб наибольшую активность в стандартных дозах демонстрировали в отношении низкодифференцированных опухолей с дефицитом p53. При этом сорафениб и регорафениб повышали, а ленватиниб и кабозантиниб снижали экспрессию EGFR и c-MET в клеточной линии HepG2 [64]. В будущем это, возможно, поможет более дифференцированно подходить к назначению различных тирозинкиназных ингибиторов при распространенном ГЦР. Однако в настоящее время нет рекомендуемых к применению молекулярно-генетических маркеров отбора пациентов с ГЦР для терапии кабозантинибом.

Анализ транскриптома, цитокинового профиля, иммуногистохимический анализ и проточная цитометрия образцов крови и опухоли в 2 ксенографтных моделях ГЦР показали, что при применении комбинации кабозантиниба и препарата анти-PD1-антител эффективность терапии выше в сравнении с монотерапией. При этом транскриптомный анализ базы данных позволил кластеризовать пациентов с ГЦР и выделить группу больных с высоким содержанием нейтрофилов в опухоли, у которых при терапии комбинацией кабозантиниба с препаратом анти-PD1-антител опухоль приобретала менее агрессивный, более дифференцированный фенотип [65]. Иными словами, опухоли с инфильтрацией нейтрофилами должны быть потенциально более чувствительны к изучаемой комбинации.

Фармакоэкономические исследования

Для полноценной картины необходимо осветить и результат фармакоэкономических исследований по применению препарата. А. Shlomaи и соавт. с помощью построения модели Маркова показали, что применение кабозантиниба при распространенном ГЦР прибавляет 11,6 нед жизни (0,22 года жизни) в сравнении с плацебо. При изучении показателя прибавки качественной жизни было получено, что препарат прибавляет 0,16 QALY при стоимости лечения US\$ 76,406 на пациента. При применении рекомендуемой дозы 60 мг в сравнении с наилучшим поддерживающим лечением инкрементальное отношение затрат и эффективности составляет US\$ 469,374/QALY. Для Израиля, в котором и живут авторы работы, был сделан вывод, что применение данного препарата оказывается очень затратным и превышает показатель способности платить [66].

Аналогичные расчеты результатов прибавки качественных лет жизни пациентов с ГЦР в исследовании

CELESTIAL, но с учетом стоимости препарата и условий лечения пациентов в Германии и США показали, что кабозантиниб прибавлял 0,18 года жизни (0,15 QALY) в сравнении с наилучшей поддерживающей терапией. Общая средняя стоимость лечения кабозантинибом в Германии составила \$ 56 621 и \$ 2064 для наилучшего поддерживающего лечения. Инкрементальное отношение стоимости и эффективности для кабозантиниба в Германии составило \$ 306 778 на год жизни и \$ 375 470 на год качественной жизни (QALY), в США – \$ 972 049 на год жизни и \$ 1 189 706/QALY. Как и в предыдущем исследовании, авторы пришли к выводу, что в любых условиях лечение кабозантинибом не соответствует условиям готовности платить [67]. Сравнительный анализ стоимости лечения в США, Великобритании и КНР также отметил высокий показатель ICER для каждой из стран – \$ 833 497/QALY, \$ 304 177/QALY и \$ 156 437/QALY соответственно [68].

Заключение

Интеграция кабозантиниба в терапевтические алгоритмы ведения пациентов с распространенным ГЦР на основании результатов приведенных исследований позволяет значимо улучшить ОВ и ВБП больных. Наблюдательные исследования могут позволить расширить показания к применению тирозинкиназного ингибитора, не ограничиваясь 2-й линией терапии при прогрессировании на фоне приема сорафениба. Раннее выявление нежелательных явлений и своевременная коррекция дозы позволяют обеспечивать более длительный период терапии с высоким уровнем приверженности. Также в условиях современной онкологии необходимо продолжение поиска биомаркеров чувствительности к данному препарату.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Xiang Q., Chen W., Ren M. et al. Cabozantinib suppresses tumor growth and metastasis in hepatocellular carcinoma by a dual blockade of VEGFR2 and MET. *Clin Cancer Res* 2014;20(11):2959–70. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2620
- Rimassa L., Abbadessa G., Personeni N. et al. Tumor and circulating biomarkers in patients with second-line hepatocellular carcinoma from the randomized phase II study with tivantinib. *Oncotarget* 2016;7(45):72622–33. DOI: 10.18632/oncotarget.11621
- Rimassa L., Assenat E., Peck-Radosavljevic M. et al. Tivantinib for second-line treatment of MET-high, advanced hepatocellular carcinoma (METIV-HCC): a final analysis of a phase 3, randomised, placebo-controlled study. *Lancet Oncol* 2018;19(5):682–93. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30146-3
- Trojan J. Cabozantinib for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma: current data and future perspectives. *Drugs* 2020;80:1203–10. DOI: 10.1007/s40265-020-01361-5
- Abou-Alfa G.K., Meyer T., Cheng A.L. et al. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2018;379(1):54–63.
- Yakes F.M., Chen J., Tan J. et al. Cabozantinib (XL184), a novel MET and VEGFR2 inhibitor, simultaneously suppresses metastasis, angiogenesis, and tumor growth. *Mol Cancer Ther* 2011;10(12):2298–308.
- Matsui J., Yamamoto Y., Funahashi Y. et al. E7080, a novel inhibitor that targets multiple kinases, has potent antitumor activities against stem cell factor producing human small cell lung cancer H146, based on angiogenesis inhibition. *Int J Cancer* 2008;122(3):664–71.
- Mishra A., Wang J., Shiozawa Y. et al. Hypoxia stabilizes GAS6/Axl signaling in metastatic prostate cancer. *Mol Cancer Res* 2012;10(6):703–12.
- Akalu Y.T., Rothlin C.V., Ghosh S. TAM receptor tyrosine kinases as emerging targets of innate immune checkpoint blockade for cancer therapy. *Immunol Rev* 2017;276(1):165–77.
- Sennino B., Ishiguro-Oonuma T., Wei Y. et al. Suppression of tumor invasion and metastasis by concurrent inhibition of cMet and VEGF signaling in pancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer Discov* 2012;2:270–87. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-11-0240

11. Xiang Q., Chen W., Ren M. et al. Cabozantinib suppresses tumor growth and metastasis in hepatocellular carcinoma by a dual blockade of VEGFR2 and MET. *Clin Cancer Res* 2014;20:2959–70. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2620
12. Bentzien F., Zuzow M., Heald N. et al. *In vitro* and *in vivo* activity of cabozantinib (XL184), an inhibitor of RET, MET, and VEGFR2, in a model of medullary thyroid cancer. *Thyroid* 2013;23:1569–77. DOI: 10.1089/thy.2013.0137
13. Ott P.A., Hodi F.S., Buchbinder E.I. Inhibition of immune checkpoints and vascular endothelial growth factor as combination therapy for metastatic melanoma: an overview of rationale, preclinical evidence, and initial clinical data. *Front Oncol* 2015;5:202. DOI: 10.3389/fonc.2015.00202
14. Voron T., Marcheteau E., Pernot S. et al. Control of the immune response by pro-angiogenic factors. *Front Oncol* 2014;4:70. DOI: 10.3389/fonc.2014.00070
15. Guo Z., Li Y., Zhang D., Ma J. Axl inhibition induces the antitumor immune response which can be further potentiated by PD-1 blockade in the mouse cancer models. *Oncotarget* 2017;8(52):89761–74.
16. Tripathi M., Nandana S., Billet S. et al. Modulation of cabozantinib efficacy by the prostate tumor microenvironment. *Oncotarget* 2017;8(50):87891–902.
17. Kwilas A.R., Ardiani A., Donahue R.N. et al. Dual effects of a targeted small-molecule inhibitor (cabozantinib) on immune-mediated killing of tumor cells and immune tumor microenvironment permissiveness when combined with a cancer vaccine. *J Transl Med* 2014;12:294.
18. Holtzhausen A., Harris W., Ubil E. et al. TAM family receptor kinase inhibition reverses MDSC-mediated suppression and augments anti-PD-1 therapy in melanoma. *Cancer Immunol Res* 2019;7(10):1672–86.
19. Graham D.K., DeRyckere D., Davies K.D., Earp H.S. The TAM family: phosphatidylinositol sensing receptor tyrosine kinases gone awry in cancer. *Nat Rev Cancer* 2014;14:769–85. DOI: 10.1038/nrc3847
20. Aguilera T.A., Rafat M., Castellini L. et al. Reprogramming the immunological microenvironment through radiation and targeting Axl. *Nat Commun* 2016;7:13898. DOI: 10.1038/ncomms13898
21. Tripathi M., Nandana S., Billet S. et al. Modulation of cabozantinib efficacy by the prostate tumor microenvironment. *Oncotarget* 2017;8(50):87891–902.
22. Myers K.V., Amend S.R., Pienta K.J. Targeting Tyro3, Axl and MerTK (TAM receptors): implications for macrophages in the tumor microenvironment. *Mol Cancer* 2019;18(1):94.
23. Shang R., Song X., Wang P. al. Cabozantinib-based combination therapy for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Gut* 2020. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-320716
24. Verzoni E., Ferro S., Procopio G. et al. Potent natural killer (NK) and myeloid blood cell remodeling by cabozantinib (Cabo) in pretreated metastatic renal cell carcinoma (mRCC) patients (pts). *Ann Oncol* 2018;29(Suppl 8):abstr. 882P. DOI: 10.1093/annonc/mdy283.091
25. Apolo A.B., Tomita Y., Lee M.-J. et al. Effect of cabozantinib on immunosuppressive subsets in metastatic urothelial carcinoma. In Abstract 4501 presented at ASCO Annual Meeting, May 30 – June 3, 2014. DOI: 10.1200/jco.2014.32.15_suppl.4501
26. Tolaney S.M., Ziehr D.R., Guo H. et al. Phase II and biomarker study of cabozantinib in metastatic triple-negative breast cancer patients. *Oncologist* 2017;22:25–32. DOI: 10.1634/theoncologist.2016-0229
27. Agarwal N., Loriot Y., McGregor B.A. et al. Cabozantinib in combination with atezolizumab in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: Results of cohort 6 of the COSMIC-021 study. In Abstract 5564 and poster 145 presented at ASCO Annual Meeting, May 29 – June 2, 2020. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.5564
28. Caruso S., Calatayud A.L., Pilet J. et al. Analysis of liver cancer cell lines identifies agents with likely efficacy against hepatocellular carcinoma and markers of response. *Gastroenterology* 2019;157(3):760–76. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.05.001
29. Kurzrock R., Sherman S.I., Ball D.W. et al. Activity of XL184 (Cabozantinib), an oral tyrosine kinase inhibitor, in patients with medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:2660–6. DOI: 10.1200/JCO.2010.32.4145
30. Choueiri T.K., Pal S.K., McDermott D.F. et al. A phase I study of cabozantinib (XL184) in patients with renal cell cancer. *Ann Oncol* 2014;25:1603–8. DOI: 10.1093/annonc/mdu184
31. Beuselinck B., Oudard S., Rixe O. et al. Negative impact of bone metastasis on outcome in clear-cell renal cell carcinoma treated with sunitinib. *Ann Oncol* 2011;22:794–800.
32. Nguyen H.M., Ruppender N., Zhang X. et al. Cabozantinib inhibits growth of androgen-sensitive and castration-resistant prostate cancer and affects bone remodeling. *PLoS One* 2013;8:e78881.
33. Dai J., Zhang H., Karatsinides A. et al. Cabozantinib inhibits prostate cancer growth and prevents tumor-induced bone lesions. *Clin Cancer Res* 2014;20:617–30.
34. Nguyen L., Chapel S., Tran B.D., Lacy S. Cabozantinib exposure–response analyses of efficacy and safety in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. DOI: 10.1007/s10928-019-09659-y
35. Lacy S.A., Miles D.R., Nguyen L.T. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of cabozantinib. *Clin Pharmacokinet* 2017;56:477–91. DOI: 10.1007/s40262-016-0461-9
36. Cabometyx (cabozantinib) (package insert). Alameda, CA: Exelixis, Inc.; 2019. Cabometyx Summary of Product Characteristics. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cabometyx-epar-product-information_en.pdf.
37. Schwartz G., Darling J.O., Mindo M., Damicis L. Management of adverse events associated with cabozantinib treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Target Oncol* 2020;15:549–65. DOI: 10.1007/s11523-020-00736-8
38. Nguyen L., Holland J., Ramies D. et al. Effect of renal and hepatic impairment on the pharmacokinetics of cabozantinib. *J Clin Pharmacol* 2016;56:1130–40. DOI: 10.1002/jcph.714
39. Lacy S., Nielsen J., Yang B. et al. Population exposure-response analysis of cabozantinib efficacy and safety endpoints in patients with renal cell carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2018;81:1061–70. DOI: 10.1007/s00280-018-3579-7
40. Nguyen L., Chapel S., Tran B.D., Lacy S. Updated population pharmacokinetic model of cabozantinib integrating various cancer types including hepatocellular carcinoma. *J Clin Pharmacol* 2019;59:1551–61. DOI: 10.1002/jcph.1467
41. Schoffski P., Gordon M., Smith D.C. et al. Phase II randomised discontinuation trial of cabozantinib in patients with advanced solid tumours. *Eur J Cancer* 2017;86:296–304. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.09.011
42. Kelley R.K., Verslype C., Cohn A.L. et al. Cabozantinib in hepatocellular carcinoma: results of a phase 2 placebo-controlled randomized discontinuation study. *Ann Oncol* 2017;28:528–34. DOI: 10.1093/annonc/mdw651.
43. Kudo M., Tsuchiya K., Kato N. et al. Cabozantinib in Japanese patients with advanced hepatocellular carcinoma: a phase 2 multicenter study. *J Gastroenterol* 2021;56:181–90.
44. Llovet J.M., Ricci S., Mazzaferro V. et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359(4):378–90. DOI: 10.1056/NEJMoa0708857
45. Rimassa L., Cicin I., Blanc J.-F. et al. Outcomes based on age in the phase 3 CELESTIAL trial of cabozantinib (C) versus placebo (P) in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (HCC). In Abstract 4090 and poster 279 presented at ASCO Annual Meeting, June 1–5, 2018. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.409
46. Blanc J.F., Meyer T., Cheng A.-L. et al. Assessment of disease burden in the phase III CELESTIAL trial of cabozantinib (C) versus placebo (P) in advanced hepatocellular carcinoma (HCC). Abstract 703P presented at ESMO Annual Meeting, October 19–23, 2018. DOI: 10.1093/annonc/mdy282.086
47. Yau T., Cheng A.-L., Meyer T. et al. Outcomes by prior transarterial chemoembolization (TACE) in the phase III CELESTIAL trial

- of cabozantinib (C) versus placebo (P) in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (HCC). In Abstract 704P presented at ESMO Annual Meeting, October 19–23, 2018. DOI: 10.1093/annonc/mdy282.087
48. Kelley R.K., Ryoo B.Y., Merle P. et al. Second-line cabozantinib after sorafenib treatment for advanced hepatocellular carcinoma: a subgroup analysis of the phase 3 CELESTIAL trial. ESMO Open 2020;5:e000714. DOI: 10.1136/esmoopen-2020-000714
 49. Miksad R., Cicin I., Chen Y. et al. Outcomes based on Albumin-Bilirubin (ALBI) grade in the phase 3 CELESTIAL trial of cabozantinib versus placebo in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC). In Abstract O-022 presented at ESMO World GI Congress, July 3–6, 2019. DOI: 10.1093/annonc/mdz154.021
 50. El-Khoueiry A.B., Meyer T., Cheng A.L. et al. Outcomes for patients with advanced hepatocellular carcinoma and Child-Pugh B liver function in the phase 3 CELESTIAL study of cabozantinib vs placebo. In Abstract O-24 presented at International Liver Cancer Association Virtual Conference, September 11–13, 2020.
 51. El-Khoueiry A.B., Meyer T., Cheng A.L. et al. Outcomes for patients with advanced hepatocellular carcinoma and Child-Pugh B liver function in the phase 3 CELESTIAL study of cabozantinib vs placebo. In Abstract SO-9 presented at ESMO World Congress on Gastrointestinal Cancer, July 1–4, 2020.
 52. Abou-Alfa G.K., Mollon P., Meyer T. et al. Quality-adjusted life years assessment using cabozantinib for patients with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC) in the CELESTIAL trial. J Clin Oncol 2019;37(4 Suppl):207.
 53. Delos Santos S., Udayakumar S., Nguyen A. et al. A systematic review and network meta-analysis of second-line therapy in hepatocellular carcinoma. Curr Oncol 2020;27(6):300–6.
 54. Rimassa L., Danesi R., Pressiani T., Merle P. Management of adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors: improving outcomes for patients with hepatocellular carcinoma. Cancer Treat Rev 2019;77:20–8.
 55. Finkelmeiera F., Scheinerd B., Leyh C. et al. Cabozantinib in advanced hepatocellular carcinoma: efficacy and safety data from an international multicenter real-life cohort. Liver Cancer 2021;10:360–9.
 56. Tovoli F., Dadduzio V., De Lorenzo S. et al. Real-life clinical data of cabozantinib for unresectable hepatocellular carcinoma. Liver Cancer 2021;10:370–9.
 57. Yoo C., Kim J.H., Ryu M.H. et al. Clinical outcomes with multikinase inhibitors after progression on first-line atezolizumab plus bevacizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a multinational multicenter retrospective study. Liver Cancer 2021;10:107–14.
 58. Bang Y.H., Lee C., Yoo C. et al. Real-world efficacy and safety of cabozantinib in Korean patients with advanced hepatocellular carcinoma: a multicenter retrospective analysis. Ther Adv Med Oncol 2022;14:1–12.
 59. Ho W.J., Zhu Q., Durham J. et al. Neoadjuvant cabozantinib and nivolumab converts locally advanced HCC into resectable disease with enhanced antitumor immunity. Nat Cancer 2021;2(9):891–903. DOI: 10.1038/s43018-021-00234-4
 60. Yau T., Zagonel V., Santoro A. et al. Nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) + cabozantinib (CABO) combination therapy in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC): results from CheckMate 040. J Clin Oncol 2020;38(4 Suppl):478.
 61. Exelixis, Ipsen. Exelixis and Ipsen announce cabozantinib in combination with an immune checkpoint inhibitor significantly improved progression-free survival in phase 3 COSMIC-312 pivotal trial in patients with previously untreated advanced liver cancer. 2021.
 62. Kim H.D., Bang Y., Lee M.A. et al. Regorafenib in patients with advanced Child-Pugh B hepatocellular carcinoma: a multicentre retrospective study. Liver Int 2020;40(10):2544–52.
 63. Rimassa L., Kelley R.K., Meyer T. et al. Outcomes based on plasma biomarkers for the phase III CELESTIAL trial of cabozantinib (C) versus placebo (P) in advanced hepatocellular carcinoma (aHCC). Ann Oncol 2019;30:v257–8. DOI: 10.1093/annonc/mdz247.006
 64. Rodríguez-Hernández M.A., Chapresto-Garzón R., Cadenas M. et al. Differential effectiveness of tyrosine kinase inhibitors in 2D/3D culture according to cell differentiation, p53 status and mitochondrial respiration in liver cancer cells. Cell Death Dis 2020;11:339.
 65. Esteban-Fabró R., Willoughby C.E., Piqué-Gili M. et al. Cabozantinib enhances Anti-PD1 activity and elicits a neutrophil-based immune response in hepatocellular carcinoma. Clin Cancer Res 2022;28(11):2449–60. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-2517
 66. Shlomai A., Leshno M., Goldstein D.A. Cabozantinib for patients with advanced hepatocellular carcinoma: a costeffectiveness analysis. Ther Adv Gastroenterol 2019;12:1–8. DOI: 10.1177/1756284819878304
 67. Sieg M., Hartmann M., Settmacher U., Arefian H. Comparative cost-effectiveness of cabozantinib as second-line therapy for patients with advanced hepatocellular carcinoma in Germany and the United States. BMC Gastroenterol 2020;20:120.
 68. Liao W., Huang J., Hutton D. et al. Cost-effectiveness analysis of cabozantinib as second-line therapy in advanced hepatocellular carcinoma. Liver Int 2019;00:1–9.

ORCID автора / ORCID of author

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

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

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

Статья поступила: 03.10.2022. Принята к публикации: 24.10.2022.
 Article submitted: 03.10.2022. Accepted for publication: 24.10.2022.

Периоперационная химиотерапия в лечении местно-распространенных форм рака ободочной кишки: обзор литературы

А.В. Шабунин¹, Д.Н. Греков¹, З.А. Багателья¹, В.М. Кулушев¹, Н.Ю. Соколов¹, А.Г. Миненкова²,
С.С. Лебедев¹, М.С. Лебедко¹

¹ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 5;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Вадим Маратович Кулушев kulushev@gmail.com

Неoadъювантная химиотерапия является стандартом лечения многих опухолей, в особенности желудочно-кишечного тракта. Данный подход имеет много потенциальных преимуществ, включая регресс опухоли, раннее начало лечения микрометастазов, а также возможность оценивать биологию опухоли, тем самым персонализируя подход к лечению. В настоящее время неoadъювантная химиотерапия не является стандартом лечения местно-распространенного рака ободочной кишки, что связано с неточностью предоперационного стадирования, возможностью прогрессирования опухоли, а также отсутствием достаточного количества рандомизированных клинических исследований.

Ключевые слова: рак ободочной кишки, неoadъювантная химиотерапия, стадирование

Для цитирования: Шабунин А.В., Греков Д.Н., Багателья З.А. и др. Периоперационная химиотерапия в лечении местно-распространенных форм рака ободочной кишки: обзор литературы. Тазовая хирургия и онкология 2022; 12(4):52–9. DOI: 10.17650/2686-9594-2022-12-4-52-59

Perioperative chemotherapy in the treatment of locally advanced forms of colon cancer: literature review

A.V. Shabunin¹, D.N. Grekov¹, Z.A. Bagateliya¹, V.M. Kulushev¹, N.Yu. Sokolov¹, A.G. Minenkova², S.S. Lebedev¹,
M.S. Lebedko¹

¹S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; 5 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

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

Contacts: Vadim Maratovich Kulushev kulushev@gmail.com

Neoadjuvant systemic therapy is standard of care for many tumors, especially of gastrointestinal ones. Neoadjuvant therapy has many potential advantages, including tumor downstaging, early treatment of micrometastatic disease and possibility to evaluate tumor biology in order to personalize treatment. Currently, perioperative chemotherapy isn't the standard of treatment of advanced colon cancer. Limitations to widespread use of systemic therapy have included inaccurate radiological staging, concerns about tumor progression and a lack of randomized data.

Keywords: colon cancer, neoadjuvant chemotherapy, staging

For citation: Shabunin A.V., Grekov D.N., Bagateliya Z.A. et al. Perioperative chemotherapy in the treatment of locally advanced forms of colon cancer: literature review. Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology 2022;12(4):52–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/2686-9594-2022-12-4-52-59

зарегистрирован 39851 случай РОК [2]. Особую проблему представляют пациенты с местно-распространенным РОК, имеющие такие неблагоприятные прогностические факторы, как исходно высокий уровень раково-эмбрионального антигена, лимфоваскулярную инвазию, низкую дифференцировку опухоли, опухолевые депозиты в параколической клетчатке, наличие микрометастазов по линии роста опухоли. Основным методом лечения, согласно клиническим рекомендациям, – радикальная хирургическая операция [3]. Стандартный подход к лечению местно-распространенных форм РОК на сегодняшний день основывается на достижении чистых границ резекции R0. Показатели 5-летней общей выживаемости варьируют от 73,7 % при T1–2N1a до 12,9 % при T4bN2b [4].

Эффективность неоадьювантной химиотерапии (ХТ) при РОК в настоящее время имеет исключительное теоретическое обоснование. При этом применение периоперационной химиолучевой терапии для лечения рака прямой кишки (РПК) хорошо известно: согласно настоящим рекомендациям, неоадьювантная химиолучевая терапия показана для всех опухолей T3 и T4 средне- и нижеампулярных отделов, а также при наличии пораженных лимфатических узлов (статус N+) [5, 6], что связано со значительным снижением частоты местных рецидивов [7, 8].

Неоадьювантная ХТ потенциально может положительно влиять на общую выживаемость пациентов с местно-распространенным РОК, приводить к уменьшению размеров и распространенности опухолевой ткани, способствовать увеличению патологического ответа и, соответственно, увеличению безрецидивной выживаемости. В обзоре литературы рассматриваются потенциальные возможности применения ХТ на дооперационном этапе у пациентов с местно-распространенными формами РОК.

Стадирование и возможности диагностики

Стадирование РОК основано на TNM-классификации, которая не всегда отражает прогностические признаки агрессивности опухоли. Примерно 10–20 % пациентов имеют местно-распространенную форму заболевания [9]. Стоит отметить, что критерий N на предоперационном этапе реже отражает истинное состояние лимфатических узлов. Одним из основных методов предоперационной диагностики является колоноскопия, при которой можно оценить степень обструкции просвета опухолью, а также выполнить биопсию для дальнейшей морфологической верификации. На сегодняшний день в качестве предоперационной диагностики используют компьютерную томографию (КТ), прогностическая ценность которой достаточно низка. В 2007 г. было проведено исследование, согласно которому критерий T и состояние лимфатических узлов были правильно определены лишь в 60 и 62 % случаев соответственно [9]. Авторы

отметили, что прогностический результат для опухолей высокого риска (низкая дифференцировка опухоли, перинеуральная и лимфоваскулярная инвазия, наличие метастазов в лимфатические узлы, опухолевая обструкция) коррелировал с данными патоморфологического исследования.

Для опухолей T3 с прорастанием окологической клетчатки ≥ 5 мм и опухолей T4 чувствительность КТ составила от 80 до 95 %, а специфичность – от 49 до 98 % соответственно [10, 11]. Чувствительность метода при определении метастатического поражения лимфатических узлов составила 68 %, а специфичность – 42 % [9].

Для предоперационного стадирования РПК «золотым стандартом» является магнитно-резонансная томография (МРТ). Результаты ретроспективных исследований, оценивающих использование МРТ в качестве метода предоперационного стадирования РОК, продемонстрировали преимущество данного метода лучевой диагностики, а также низкий уровень ложноположительных результатов для опухолей T3–4 [12, 13]. Чувствительность МРТ в отношении опухолей T3–4 составляет 72–91 %, однако для опухолей T3 или T4 с экстрамуральной инвазией > 5 мм и при наличии пораженных лимфатических узлов (статус N+) чувствительность метода достигает только 40–60 % [14]. Одной из причин низкой прогностической ценности может быть сложность в дифференцировке истинного врастания опухоли в соседние органы от перифокального воспаления [14].

Для определения критерия T рака толстой кишки *in situ* в случае РПК широко используют эндоскопическое ультразвуковое исследование (EUS). Применение данного метода в стадировании РОК исследуется. При сравнении EUS и КТ специфичность по отношению к опухолям высокого риска была выше в группе EUS [15].

Хирургическое лечение рака ободочной кишки

В последние годы отмечается значительное увеличение выживаемости пациентов за счет улучшения хирургической техники. В случае местно-распространенного процесса онкологический подход включает поливисцеральную резекцию единым блоком всех органов и/или структур, вовлеченных в опухолевый процесс (см. таблицу). Поскольку различие между воспалительными и неопластическими спайками может быть определено только путем патоморфологической оценки, разделение пораженных органов не рекомендуется для предотвращения распространения злокачественных клеток и перфорации опухоли [16]. Выполнение расширенной радикальной операции в настоящее время является единственным шансом на излечение [17]. Группа немецких исследователей (Т. Lehnert и соавт.) проанализировала результаты

лечения 201 пациента с местно-распространенным колоректальным раком. При достижении R0-резекции 5-летняя выживаемость достигла 69 % при II стадии заболевания, 36 % при III стадии и 13 % при IV стадии [16]. В ходе исследования авторы пришли к выводу, что при выявлении врастания опухоли в соседние структуры и органы необходимо выполнять моноблочную резекцию всех вовлеченных структур и органов вне зависимости от морфологической верификации в месте врастания опухоли. Схожие результаты были получены исследователями из Барселоны [17]: по результатам анализа лечения 113 первичных пациентов с местно-распространенным РОК у 96 (85 %) пациентов была выполнена R0-резекция. Схожие результаты получены T. Lehnert и соавт. – 91 % R0-резекций [16].

Группа корейских хирургов [18] проанализировала данные 1016 пациентов, прооперированных по поводу рака толстой кишки, у 9 (0,9 %) из которых опухоль проросла в двенадцатиперстную кишку. Методом хирургического лечения у данной группы пациентов была выбрана гастропанкреатодуоденальная резекция. Средняя продолжительность операции составляла 320 (200–420) мин, средняя кровопотеря – 700 (100–2000) мл, средний размер опухоли – 6,6 (3,2–10,7) см, средний предоперационный уровень раково-эмбрионального антигена – 10,6 (0,2–50,8) нг/мл. Не было отмечено 30-дневной периоперационной смертности. Медиана безрецидивной выживаемости составила 23,5 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 5,2–41,8), а медиана общей выживаемости – 28,1 мес (95 % ДИ 9,7–46,5). В ходе исследования вновь подтверждена необходимость выполнения резекции одним блоком.

Интересные данные были представлены японскими хирургами из Токийского института рака [21]. Они продемонстрировали техническую и онкологическую безопасность лапароскопической поливисцеральной резекции у отдельных пациентов с местно-распространенным РОК, группой сравнения были открытые мультивисцеральные резекции, проведенные в этом же центре. 140 больным выполнены резекции первичной опухоли en bloc (единым блоком), число открытых операций составило 71 (50,7 %), число операций, проведенных лапароскопическим доступом, – 69 (49,3 %). Стоит отметить, что лапароскопический доступ был выбран в основном для опухолей, врастающих в мочевой пузырь и брюшную стенку. При сравнении 2 групп (открытый и лапароскопический доступы) у больных в группе лапароскопического доступа диагностированы опухоли меньшего размера (60 мм против 80 мм, $p < 0,001$), незначительная кровопотеря (30 мл против 181 мл, $p < 0,001$), также отмечены более короткие сроки пребывания в стационаре (12 дней против 19 дней, $p < 0,001$), конверсия отмечена у 2 пациентов. Частота послеоперационных осложнений и частота резекции R0 сопоставимы между группами. Местный рецидив диагностирован у 2 пациентов, прооперированных

лапароскопическим доступом, и у 2 пациентов из группы открытой хирургии. Общая 5-летняя выживаемость, выживаемость без прогрессирования и безрецидивная выживаемость у больных со стадиями pT4b не имели достоверных различий между группами лапароскопической и открытой хирургии (90,3 % против 75,2 %, 71,2 % против 67,6 % и 97,1 % против 94,2 % соответственно). В конечном итоге, из-за наличия в лапароскопической группе пациентов с более низким риском и опухолями меньшего размера онкологические показатели лечения остаются схожими [21].

Резекция соседних органов при местно-распространенном раке толстой кишки

Resection of adjacent organs in locally advanced colon cancer

Орган/структура Organ/structure	C. Gebhardt et al. [19] n = 173	T. Lehnert et al. [16] n = 129	W.E. Taylor et al. [20] n = 25
Брюшная стенка/диафрагма/брюшина Abdominal wall/ diaphragm/peritoneum	40	32	7
Забрюшинное пространство Retroperitoneal space	3	–	2
Двенадцатиперстная кишка/тонкая кишка/аппендикс Duodenum/small intestine/appendix	67	59	8
Поджелудочная железа Pancreas	1	11	4
Предстательная железа/семенные пузырьки Prostate/seminal vesicles	16	–	–
Мочеточник/мочевой пузырь Ureter/bladder	46	40	9
Матка/маточная труба/яичник Uterus/fallopian tube/ovary	67	28	6
Желудок/селезенка Stomach/spleen	13	26	2
Печень Liver	2	6	1
Почка/надпочечник Kidney/adrenal gland	6	13	2
Желчный пузырь Gallbladder	–	10	–
Множественное врастание Multiple ingrowth	71	–	13
Всего Total	332	225	54

Преимущества неoadъювантной химиотерапии

Несмотря на то, что методом выбора лечения РОК без метастазирования является хирургический, можно предположить, что на сегодняшний день применение данного метода на 1-м этапе не позволяет улучшить отдаленные результаты лечения местно-распространенных форм РОК. Однако периоперационная ХТ обладает такими потенциальными преимуществами, как уменьшение размеров первичной опухоли [22], уменьшение микрометастазов [23]. Доказано, что резекция первичной опухоли индуцирует активность фактора роста, что усиливает рост микрометастазов [24–28]. Таким образом, проведение ХТ на дооперационном этапе могло бы предотвратить возникновение отдаленных метастазов и, как следствие, увеличить показатели выживаемости.

Неоспоримым преимуществом ХТ в качестве 1-го этапа лечения является возможность проведения запланированного числа циклов. В послеоперационном периоде в связи с осложнениями не все пациенты заканчивают курс ХТ, что может приводить к худшим показателям выживаемости [29–31]. Кроме того, было показано, что позднее начало ХТ в послеоперационном периоде вследствие хирургических осложнений также приводит к уменьшению общей выживаемости [32–35].

Предоперационная ХТ предоставляет возможность оценить ответ опухоли на проведенное лечение, что невозможно при адъювантном режиме [36]. Таким образом, предоперационная ХТ позволяет отбирать пациентов в зависимости от биологии опухоли, опухолевого ответа, что может оказать помощь в определении показаний и критериев выполнения хирургического этапа лечения, а также в отборе пациентов на адъювантную ХТ [37–39].

В рандомизированном исследовании II фазы, в котором оценивали частоту исчезновения определяемых по данным дооперационного обследования факторов негативного прогноза после неoadъювантной ХТ, продемонстрировали возможность отказа от проведения адъювантной ХТ у пациентов, ответивших на предоперационное лечение [40].

Ограничения неoadъювантной химиотерапии

Существует ряд ограничений, связанных с потенциальными неблагоприятными последствиями применения неoadъювантной ХТ. Неточности в клинической или радиологической диагностике местно-распространенного рака могут привести к гипердиагностике и, следовательно, к превышению объема лечения некоторых пациентов [40]. При оценке местного и регионального распространения современными методами визуализации могут возникать трудности с дифференциальной диагностикой II и III стадий. Кроме того, отсутствие ответа на неoadъювантную терапию может привести к локальному прогрессированию, требующе-

му неотложной хирургической помощи [41]. Таким образом, риск экстренного оперативного вмешательства у больных с выраженной гематологической токсичностью увеличивается.

Тем не менее последние исследования не выявили статистически значимых различий в частоте послеоперационных осложнений между группами пациентов, получивших периоперационную ХТ и перенесших только оперативное вмешательство [40, 42, 43]. Так, в рандомизированном исследовании III фазы FOxTROT продемонстрировано меньшее время пребывания в стационаре, а также меньшее число несостоятельности анастомозов в группе периоперационной ХТ [44]. Таким образом, на сегодняшний день нет данных в пользу более высокой частоты послеоперационных осложнений в группе периоперационной ХТ. Эти результаты можно объяснить тем, что объем хирургического вмешательства у пациентов, хорошо ответивших на неoadъювантную ХТ, меньше. Кроме того, применение ХТ на 1-м этапе тем или иным образом меняет иммунологический профиль пациента, что улучшает послеоперационный период.

Обсуждение

На сегодняшний день растет количество публикаций, исследующих периоперационную ХТ местно-распространенного РОК. Так, ретроспективные нерандомизированные исследования показали, что комбинация фторпиримидин + оксалиплатин безопасна и переносима [22, 29, 40, 42, 43]. При этом важно отметить, что применение неoadъювантной ХТ не приводило к задержке оперативного вмешательства ни в одном из исследований, а частота послеоперационных осложнений не отличалась от таковой в группе оперативного вмешательства [40, 42, 43]. Продолжительность пребывания в стационаре составляла 6–9 дней, что достоверно не отличается от количества койко-дней в группе оперативного вмешательства. Показано, что на количество дней, проведенных в стационаре, влияют хирургическая техника и само медицинское учреждение [44–47]. Согласно данным датского национального исследования частоты развития несостоятельности анастомоза [36], последняя составила 6,4 %, что аналогично данным ретроспективных исследований в группе периоперационной ХТ – 0–7 % [36, 47, 48]. Неoadъювантная ХТ продемонстрировала положительное влияние на отдаленные результаты, однако необходимо проведение значительного количества рандомизированных исследований [36, 49].

В 2016 г. NCCN рекомендовала использование неoadъювантной ХТ в качестве возможного варианта лечения пациентов с местно-распространенным РОК (сT4b). Основанием явилось уже упомянутое выше датское исследование, включившее 27 575 пациентов, получавших лечение с 2006 по 2014 г. [36]. Сравнялась общая выживаемость в 2 группах: пациенты

1-й группы получали неoadъювантную ХТ с последующим хирургическим лечением (26 654 (97 %)), в то время как для пациентов 2-й группы был реализован хирургический этап, и далее проводилась ХТ (921 (3 %)). Трехлетняя выживаемость была на 23 % выше в группе неoadъювантной ХТ. Однако при клинических стадиях Т3 и Т4а явного преимущества использования неoadъювантной терапии не было отмечено. Можно сделать вывод, что неoadъювантная ХТ может быть наиболее эффективной при Т4b, при этом необходимы рандомизированные исследования. Пятилетняя выживаемость в исследованиях с меньшей выборкой, исследующих применение периоперационной ХТ рака толстой кишки Т4, варьирует от 67 % [29] до 95 % [49], что подчеркивает необходимость проведения проспективных рандомизированных исследований в этой области.

Особого внимания заслуживают рандомизированные исследования. В исследовании PRODIGE 22 – ESKINOXE II фазы были включены пациенты с аденокарциномами Т3 и Т4 высокого риска или статусом N2 (независимо от стадии Т) [48]. Первичной конечной точкой была степень патоморфологического ответа. Экспериментальная группа получала 4 цикла в режиме FOLFOX4 в качестве неoadъювантной ХТ и 8 циклов адъювантной ХТ. Пациенты контрольной группы на 1-м этапе подвергались хирургическому вмешательству и получали адъювантную ХТ (12 циклов FOLFOX4). Пациенты с «диким типом» *RAS* были рандомизированы с целью сравнения стандартной ХТ и ХТ в комбинации с цетуксимабом. Промежуточные результаты исследования не продемонстрировали эффективность добавления в стандартную схему цетуксимаба, вследствие чего исследование прекратили.

Ответ опухоли на лечение оценивался в соответствии со шкалой оценки степени терапевтического патоморфоза опухоли (tumor regression grading, TRG) [50]. В группе периоперационной ХТ частота ответа на лечение составила 7 % TRG1 и 36 % TRG2 (значительный регресс опухоли). После проведения патоморфологического исследования в группе периоперационной ХТ ответ опухоли на лечение был лучше, при этом данные не показали статистическую достоверность. Другие факторы высокого риска, включая экстрамуральную и перинеуральную инвазию, существенно уменьшились в группе периоперационной ХТ. Важно отметить, что 33 % пациентов контрольной группы имели заболевание низкого риска к моменту операции, однако на основании данных предоперационной КТ у них диагностировались факторы высокого риска. Ввиду последующего отсутствия факторов риска этим пациентам не назначалась адъювантная ХТ. Данные свидетельствуют о безопасности применения периоперационной ХТ: частота послеоперационных осложнений достоверно не отличалась. Трехлетняя общая выживаемость составила около 90,3 % в обеих группах.

Трехлетняя безрецидивная выживаемость в группе периоперационной ХТ не отличалась от таковой в контрольной группе – 76,8 % против 69,2 % соответственно, $p = 0,6$ [51].

В рандомизированном исследовании FOxTROT [44], проведенном в Великобритании, были отобраны пациенты с критерием $T \geq 3$ на предоперационном стадировании. В исследование было включено 1052 пациента. Пациенты были рандомизированы в основную группу и группу сравнения. Основная группа составила 698 пациентов, которые получали фторпиримидины с оксалиплатином в качестве неoadъювантной ХТ в течение 6 нед. Группа сравнения состояла из 350 пациентов, у которых ХТ проводилась только после операции. Пилотная фаза включала только пациентов из группы высокого риска с предоперационной стадией Т3 и распространением на окологидротическую клетчатку ≥ 5 мм или опухолями Т4. Пилотное исследование показало, что периоперационная ХТ хорошо переносится и позволяет достичь ответа со стороны первичной опухоли [52].

По данным исследования [52], все пациенты из группы неoadъювантной ХТ были прооперированы, а также 96 % пациентов получили ХТ в адъювантном режиме. Интересным показалось снижение частоты развития несостоятельности анастомозов, внутрибрюшных абсцессов, а также частоты повторных операций почти в 2 раза в группе периоперационной ХТ, что может быть связано с изменением иммунологического статуса пациентов, получивших ХТ на 1-м этапе [52]. Были значительно снижены и количество резекций R1/R2 и патоморфологическая стадия [44]. Можно утверждать, что увеличение показателей общей и безрецидивной выживаемости при применении периоперационной ХТ может быть связано именно с увеличением частоты резекций R0, что является важным показателем при лечении колоректального рака, особенно в случае местно-распространенных форм. Ретроспективное исследование не показало достоверного увеличения частоты резекций R0 при применении периоперационной ХТ, что может быть связано с большим количеством неоперабельных опухолей в группе ХТ [29]. Можно предположить, что периоперационная ХТ играет важную роль в увеличении частоты R0-резекций за счет уменьшения размеров первичной опухоли.

Применение периоперационной ХТ может улучшить общую выживаемость у пациентов с pT4. Проспективное исследование, проведенное в Китае, выявило достоверное увеличение показателей общей выживаемости исключительно у пациентов с pT4 [42]. Однако рандомизированное исследование FOxTROT, в котором в группе периоперационной ХТ было значительно больше пациентов с pT3, не продемонстрировало достоверных различий в безрецидивной выживаемости [44], что может быть связано именно с низкой

стадией Т. Отсутствие достоверного снижения частоты рецидивов может быть связано с большим числом пациентов с микросателлитной нестабильностью ($n = 106$) и достоверным отсутствием опухолевого ответа на неоадьювантную ХТ в этой группе пациентов.

Несмотря на малое количество рандомизированных исследований, сравнивающих применение периоперационной ХТ, мы предполагаем, что именно неоадьювантный подход может быть более предпочтительным в группах пациентов с рТ4. Кроме того, результаты приведенных выше исследований позволяют отбирать таких пациентов для периоперационной ХТ, у которых она будет иметь наибольшую эффективность.

Но применение периоперационной ХТ все же имеет свои ограничения. Одними из них являются низкая чувствительность и специфичность современных методов предоперационной диагностики, о чем сказано выше, что может приводить к гипердиагностике и несоответствию клинического стадирования патоморфологическому. Данные факты потенциально могут при-

вести к неадекватному отбору на периоперационную ХТ пациентов низкого риска [40], в результате чего может увеличиться частота таких послеоперационных осложнений, как кишечная непроходимость, перфорация стенки кишки и кровотечение.

Заключение

В настоящее время отсутствуют убедительные данные об эффективности неоадьювантной химиотерапии при местно-распространенном раке ободочной кишки. Тем не менее данные ретроспективных и проспективных исследований демонстрируют потенциальное увеличение отдаленных результатов неоадьювантной химиотерапии за счет раннего воздействия на микрометастазы опухоли, а также увеличения резекций R0. Кроме того, применение химиотерапии на дооперационном этапе предлагает возможность оценить опухолевый ответ, биологию первичного очага и, соответственно, персонализировать стратегию адьювантного лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cancer Tomorrow. Available at: <http://globocan.iarc.fr>.
2. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2021. Malignant tumors in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2021. (In Russ.)
3. Hashiguchi Y., Muro K., Saito Y. et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol* 2020;25(1):1–42. DOI: 10.1007/s10147-019-01485-z
4. Amin M.B., Greene F.L., Edge S.B. et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin* 2017;67(2):93–9. DOI: 10.3322/caac.21388
5. Benson A.B., Venook A.P., Al-Hawary M.M. et al. Rectal Cancer, Version 2.2018. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2018;16(7):874–901. DOI: 10.6004/jncn.2018.0061
6. Glynne-Jones R., Wyrwicz L., Tiret E. et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018;29(Suppl 4):iv263. DOI: 10.1093/annonc/mdy161
7. Bosset J.F., Collette L., Calais G. et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer [published correction appears in *N Engl J Med* 2007;357(7):728]. *N Engl J Med* 2006;355(11):1114–23. DOI: 10.1056/NEJMoa060829
8. Gérard J.P., Conroy T., Bonnetain F. et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3–4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol* 2006;24(28):4620–5. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.7629
9. Smith N.J., Bees N., Barbachano Y. et al. Preoperative computed tomography staging of nonmetastatic colon cancer predicts outcome: implications for clinical trials. *Br J Cancer* 2007;96(7):1030–6. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603646
10. Dighe Sjo, Swift Ю, Magill Лю et al. Accuracy of radiological staging in identifying high-risk colon cancer patients suitable for neoadjuvant chemotherapy: a multicentre experience. *Colorectal Dis* 2012;14(4):438–44. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2011.02638.x
11. Dehal A.N., Graff-Baker A.N., Vuong B. et al. Correlation between clinical and pathologic staging in colon cancer: implications for neoadjuvant treatment. *J Gastrointest Surg* 2018;22(10):1764–71. DOI: 10.1007/s11605-018-3777-y
12. Park S.Y., Cho S.H., Lee M.A. et al. Diagnostic performance of MRI- versus MDCT-categorized T3cd/T4 for identifying high-risk stage II or stage III colon cancers: a pilot study. *Abdom Radiol (NY)* 2019;44(5):1675–85. DOI: 10.1007/s00261-018-1822-7
13. Rollvén E., Holm T., Glimelius B. et al. Potentials of high resolution magnetic resonance imaging versus computed tomography for preoperative local staging of colon cancer. *Acta Radiol* 2013;54(7):722–30. DOI: 10.1177/0284185113484018
14. Nerad E., Lambregts D.M.J., Kersten E.L.J. et al. MRI for local staging of colon cancer: can MRI become the optimal staging modality for patients with colon cancer? *Dis Colon Rectum* 2017;60(4):385–92. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000794
15. Malmström M.L., Gögenur I., Riis L.B. et al. Endoscopic ultrasonography and computed tomography scanning for preoperative staging of colonic cancer. *Int J Colorectal Dis* 2017;32(6):813–20. DOI: 10.1007/s00384-017-2820-x
16. Lehnert T., Methner M., Pollok A. et al. Multivisceral resection for locally advanced primary colon and rectal cancer: an analysis of prognostic factors in 201 patients. *Ann Surg* 2002;235(2):217–25. DOI: 10.1097/0000658-200202000-00009
17. López-Cano M., Mañas M.J., Hermosilla E., Espín E. Multivisceral resection for colon cancer: analysis of prognostic factors. *Dig Surg* 2010;27(3):238–45. DOI: 10.1159/000276974
18. Lee W.S., Lee W.Y., Chun H.K., Choi S.H. En bloc resection for right colon cancer directly invading duodenum or pancreatic head. *Yonsei Med J* 2009;50(6):803–6. DOI: 10.3349/yMJ.2009.50.6.803
19. Gebhardt C., Meyer W., Ruckriegel S., Meier U. Multivisceral resection of advanced colorectal carcinoma. *Langenbecks Arch Surg* 1999;384(2):194–9. DOI: 10.1007/s004230050191

20. Taylor W.E., Donohue J.H., Gunderson L.L. et al. The Mayo Clinic experience with multimodality treatment of locally advanced or recurrent colon cancer. *Ann Surg Oncol* 2002;9(2):177–85. DOI: 10.1007/BF02557371
21. Mukai T, Nagasaki T, Akiyoshi T. et al. Laparoscopic multivisceral resection for locally advanced colon cancer: a single-center analysis of short- and long-term outcomes. *Surg Today* 2020;50(9):1024–31. DOI: 10.1007/s00595-020-01986-9
22. Arredondo J., Baixela J., Pastor C. et al. Mid-term oncologic outcome of a novel approach for locally advanced colon cancer with neoadjuvant chemotherapy and surgery. *Clin Transl Oncol* 2017;19(3):379–85. DOI: 10.1007/s12094-016-1539-4
23. Matsuyama J., Doki Y., Yasuda T. et al. The effect of neoadjuvant chemotherapy on lymph node micrometastases in squamous cell carcinomas of the thoracic esophagus. *Surgery* 2007;141(5):570–80. DOI: 10.1016/j.surg.2006.11.007
24. Tanaka K., Shimada H., Miura M. et al. Metastatic tumor doubling time: most important prehepatectomy predictor of survival and nonrecurrence of hepatic colorectal cancer metastasis. *World J Surg* 2004;28(3):263–70. DOI: 10.1007/s00268-003-7088-3
25. Finlay I.G., Meek D., Brunton F., McArdle C.S. Growth rate of hepatic metastases in colorectal carcinoma. *Br J Surg* 1988;75(7):641–4. DOI: 10.1002/bjs.1800750707
26. Scheer M.G., Stollman T.H., Vogel W.V. et al. Increased metabolic activity of indolent liver metastases after resection of a primary colorectal tumor. *J Nucl Med* 2008;49(6):887–91. DOI: 10.2967/jnumed.107.048371
27. Zeamari S., Roos E., Stewart F.A. Tumour seeding in peritoneal wound sites in relation to growth-factor expression in early granulation tissue. *Eur J Cancer* 2004;40(9):1431–40. DOI: 10.1016/j.ejca.2004.01.035
28. Amri R., Bordeianou L.G., Sylla P., Berger D.L. Variations in metastasis site by primary location in colon cancer. *J Gastrointest Surg* 2015;19(8):1522–7. DOI: 10.1007/s11605-015-2837-9
29. De Gooyer J.M., Verstegen M.G., Lam-Boer J. et al. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced t4 colon cancer: a nationwide propensity-score matched cohort analysis. *Dig Surg* 2020;37(4):292–01. DOI: 10.1159/000503446
30. Hershman D.L., Shao T., Kushi L.H. et al. Early discontinuation and non-adherence to adjuvant hormonal therapy are associated with increased mortality in women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011;126(2):529–37. DOI: 10.1007/s10549-010-1132-4
31. Weinrich M., Bochow J., Kutsch A.L. et al. High compliance with guideline recommendations but low completion rates of adjuvant chemotherapy in resected pancreatic cancer: A cohort study. *Ann Med Surg (Lond)* 2018;32:32–7. DOI: 10.1016/j.amsu.2018.06.004
32. Bayraktar U.D., Chen E., Bayraktar S. et al. Does delay of adjuvant chemotherapy impact survival in patients with resected stage II and III colon adenocarcinoma? *Cancer* 2011;117(11):2364–70. DOI: 10.1002/ncr.25720
33. Glimelius B., Dahl O., Cedermark B. et al. Adjuvant chemotherapy in colorectal cancer: a joint analysis of randomised trials by the Nordic Gastrointestinal Tumour Adjuvant Therapy Group [published correction appears in *Acta Oncol* 2006;45(1):110]. *Acta Oncol* 2005;44(8):904–12. DOI: 10.1080/02841860500355900
34. Des Guetz G., Nicolas P., Perret G.Y. et al. Does delaying adjuvant chemotherapy after curative surgery for colorectal cancer impair survival? A meta-analysis. *Eur J Cancer* 2010;46(6):1049–55. DOI: 10.1016/j.ejca.2010.01.020
35. Chalabi M., Fanchi L.F., Dijkstra K.K. et al. Neoadjuvant immunotherapy leads to pathological responses in MMR-proficient and MMR-deficient early-stage colon cancers. *Nat Med* 2020;26(4):566–76. DOI: 10.1038/s41591-020-0805-8
36. Dehal A., Graff-Baker A.N., Vuong B. et al. Neoadjuvant chemotherapy improves survival in patients with clinical t4b colon cancer. *J Gastrointest Surg* 2018;22(2):242–9. DOI: 10.1007/s11605-017-3566-z
37. Mentha G., Majno P.E., Andres A. et al. Neoadjuvant chemotherapy and resection of advanced synchronous liver metastases before treatment of the colorectal primary. *Br J Surg* 2006;93(7):872–8. DOI: 10.1002/bjs.5346
38. Adam R., Pascal G., Castaing D. et al. Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? *Ann Surg* 2004;240(6):1052–64. DOI: 10.1097/01.sla.0000145964.08365.01
39. Petrelli F., Coiu A., Lonati V., Barni S. A systematic review and meta-analysis of adjuvant chemotherapy after neoadjuvant treatment and surgery for rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2015;30(4):447–57. DOI: 10.1007/s00384-014-2082-9
40. Jakobsen A., Andersen F., Fischer A. et al. Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced colon cancer. A phase II trial. *Acta Oncol* 2015;54(10):1747–53. DOI: 10.3109/0284186X.2015.1037007
41. Ingraham A.M., Cohen M.E., Bilimoria K.Y. et al. Comparison of hospital performance in nonemergency versus emergency colorectal operations at 142 hospitals. *J Am Coll Surg* 2010;210(2):155–65. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2009.10.016
42. Zhou H., Song Y., Jiang J. et al. A pilot phase II study of neoadjuvant triplet chemotherapy regimen in patients with locally advanced resectable colon cancer. *Chin J Cancer Res* 2016;28(6):598–605. DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2016.06.06
43. Liu F., Yang L., Wu Y. et al. CapOX as neoadjuvant chemotherapy for locally advanced operable colon cancer patients: a prospective single-arm phase II trial. *Chin J Cancer Res* 2016;28(6):589–97. DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2016.06.05
44. Seymour M.T., Morton D. FOXROT: an international randomised controlled trial in 1052 patients (pts) evaluating neoadjuvant chemotherapy (NAC) for colon cancer. *J Clin Oncol* 2019;37:3504.
45. Salimath J., Jones M.W., Hunt D.L., Lane M.K. Comparison of return of bowel function and length of stay in patients undergoing laparoscopic versus open colectomy. *JSLs* 2007;11(1):72–5.
46. Kelly M., Sharp L., Dwane F. et al. Factors predicting hospital length-of-stay and readmission after colorectal resection: a population-based study of elective and emergency admissions. *BMC Health Serv Res* 2012;12:77. DOI: 10.1186/1472-6963-12-77
47. Miller T.E., Thacker J.K., White W.D. et al. Reduced length of hospital stay in colorectal surgery after implementation of an enhanced recovery protocol. *Anesth Analg* 2014;118(5):1052–61. DOI: 10.1213/ANE.0000000000000206
48. Karoui M., Rullier A., Luciani A. et al. Neoadjuvant FOLFOX 4 versus FOLFOX 4 with Cetuximab versus immediate surgery for high-risk stage II and III colon cancers: a multicentre randomised controlled phase II trial – the PRODIGE 22 – ECKINOXE trial. *BMC Cancer* 2015;15:511. DOI: 10.1186/s12885-015-1507-3
49. Krarup P.M., Jorgensen L.N., Andreassen A.H., Harling H. Danish Colorectal Cancer Group. A nationwide study on anastomotic leakage after colonic cancer surgery. *Colorectal Dis* 2012;14(10):e661–7. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2012.03079.x
50. Ryan R., Gibbons D., Hyland J.M. et al. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Histopathology* 2005;47(2):141–6. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2005.02176.x
51. Karoui M., Gallois C., Piessen G. et al. Does neoadjuvant FOLFOX chemotherapy improve the prognosis of high-risk Stage II and III colon cancers? Three years' follow-up results of the PRODIGE 22 phase II randomized multicentre trial. *Colorectal Dis* 2021;23(6):1357–69. DOI: 10.1111/codi.15585
52. Foxtrot Collaborative Group. Feasibility of preoperative chemotherapy for locally advanced, operable colon cancer: the pilot phase of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;13(11):1152–60. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70348-0

ORCID авторов / ORCID of authors

А.В. Шабунин / A.V. Shabunin: <https://orcid.org/0000-0002-0522-0681>

Д.Н. Греков / D.N. Grekov: <https://orcid.org/0000-0001-8391-1210>

З.А. Багателья / Z.A. Bagateliya: <https://orcid.org/0000-0001-5699-3695>

В.М. Кулушев / V.M. Kulushev: <https://orcid.org/0000-0003-0677-2338>

С.С. Лебедев / S.S. Lebedev: <https://orcid.org/0000-0001-5366-1281>

М.С. Лебедько / M.S. Lebedko: <https://orcid.org/0000-0002-9042-942X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. 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.