

Онкологическая КОЛОПРОКТОЛОГИЯ

Ежеквартальный научно-практический рецензируемый журнал

*Радиорезистентность
опухоли и пути
ее преодоления*

*Выбор таргетного препарата
во второй линии терапии
больных метастатическим
раком толстой кишки*

*Особенности клинического
течения метастатических
и первичных опухолей яичников
при раке толстой кишки*

1 2 0 1 5

● Контролируй ангиогенез ● Сохрани и продли достигнутый результат

Подтверждено в 13 клинических исследованиях при 6 типах опухолей¹⁻¹⁴



Показания

Метастатический колоректальный рак: в комбинации с химиотерапией на основе производных фторпиримидина. **Местно рецидивирующий или метастатический рак молочной железы:** в качестве первой линии терапии в комбинации с паклитаксолом. **Распространенный неоперабельный, метастатический или рецидивирующий немелкоклеточный рак легкого:** в качестве первой линии терапии дополнительно к химиотерапии на основе препаратов платины. **Распространенный или метастатический почечно-клеточный рак:** в качестве первой линии терапии в комбинации с интерфероном альфа-2a. **Глиобластома (глиома IV степени злокачественности по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)):** в комбинации с лучевой терапией и темозоломидом у пациентов с впервые диагностированной глиобластомой; в монотерапии или в комбинации с иринотеканом при рецидиве глиобластомы или прогрессировании заболевания. **Эпителиальный рак яичника, маточной трубы и первичный рак брюшины:** в качестве первой линии терапии в комбинации с карбоплатином и паклитаксолом при распространенном (IIIB, IIIC и IV стадии по классификации Международной федерации акушеров-гинекологов (FIGO)) эпителиальном раке яичника, маточной трубы и первичном раке брюшины; в комбинации с карбоплатином и гемцитабином при рецидивирующем, чувствительном к препаратам платины эпителиальном раке яичника, маточной трубы и первичном раке брюшины у пациентов, ранее не получавших терапию бевацизумабом или другими ингибиторами VEGF; в комбинации с паклитаксолом, или топотеканом, или пегилированным липосомальным доксорубином при рецидивирующем, резистентном к препаратам платины эпителиальном раке яичника, маточной трубы и первичном раке брюшины у пациентов, получавших ранее не более двух режимов химиотерапии.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к бевацизумабу или к любому другому компоненту препарата, препаратом на основе клеток являющихся китайского человека или к другим рекомбинантным человеческим или приближенным к человеческим антителам. Беременность и период кормления грудью. Детский возраст до 18 лет, почечная и печеночная недостаточность (эффективность и безопасность применения не установлены).

С осторожностью

При артериальной тромбоэмболии в анамнезе; сахарном диабете; возрасте старше 65 лет; врожденном геморрагическом диатезе и приобретенной коагулопатии; при приеме антикоагулянтов для лечения тромбоэмболии до начала терапии препаратом Авастином; клинически значимом сердечно-сосудистом заболевании (ишемическая болезнь сердца или хроническая сердечная недостаточность в анамнезе); артериальной гипертензией; венозной тромбоэмболии; заживлении ран; кровотечениях/кровоснабжении; желудочно-кишечной перфорации в анамнезе; синдроме задней обратной энцефалопатии; нейтропении; протеинурии.

Побочные действия

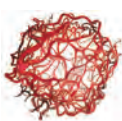
Наиболее серьезные побочные действия: перфорации желудочно-кишечного тракта, кровоизлияния, включая легочные кровотечения/кровоснабжение (чаще встречаются у пациентов с немелкоклеточным раком легкого), артериальная тромбоэмболия. У пациентов, получавших препарат Авастином, наиболее часто наблюдаются: повышение артериального давления, слабость или астения, диарея и боль в животе. Повышение артериального давления и развитие протеинурии, вероятно, имеют дозозависимый характер. Ниже представлены побочные реакции всех степеней тяжести по классификации Национального института рака (NCI-CTC), встречающиеся у пациентов, получавших препарат Авастином в комбинации с различными химиотерапевтическими режимами по всем показаниям. Для описания частоты побочных реакций используются следующие категории: очень часто ($\geq 10\%$), часто ($\geq 1\%$), нечасто ($\geq 0,1\%$), редко ($\geq 0,01\%$), очень редко ($< 0,01\%$). Нежелательные реакции отнесены к определенной категории в соответствии с наибольшей частотой возникновения. В рамках одной категори-

рии частоты нежелательные реакции представлены в порядке снижения серьезности. Некоторые из перечисленных нежелательных реакций часто наблюдаются при химиотерапии (например, адонно-пододонный синдром при терапии капецитабином и периферическая сенсорная нейропатия при терапии паклитаксолом или оксалиплатином); однако нельзя исключить усиление состояния при терапии препаратом Авастином. При применении препарата Авастином в комбинации с пегилированным липосомальным доксорубином возможно повышение риска развития адонно-пододонного синдрома. **Со стороны системы кроветворения:** очень часто – фебрильная нейтропения, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения; часто – анемия. **Со стороны нервной системы:** очень часто – периферическая сенсорная нейропатия, дисталгия, головная боль, дисгевзия; часто – инсульт, спинальное, сонливость. **Со стороны органов зрения:** очень часто – нарушение зрения, повышенное слезотечение. **Со стороны сердечно-сосудистой системы:** очень часто – повышение артериального давления; часто – хроническая сердечная недостаточность, суправентрикулярная тахикардия, артериальная тромбоэмболия, тромбоз глубоких вен, кровотечение, в том числе легочное, внутрисердечное, со стороны слизистой оболочки и кожи, ЖКТ и из опухли. **Со стороны органов дыхания:** очень часто – одышка, носовое кровотечение, ринит; часто – тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), гипоксия. **Со стороны желудочно-кишечного тракта:** очень часто – анорексия, диарея, тошнота, рвота, запор, стоматит, ректальное кровотечение; часто – перфорация желудочно-кишечного тракта, непроходимость кишечника, в том числе обструкционная, боль в животе, гастроинтестинальные расстройства. **Со стороны репродуктивной системы:** очень часто – недостаточность функции яичников (amenorea продолжительностью 3 мес. и более (концентрация фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) ≥ 30 МЕ/мл при отрицательном тесте на беременность с определенным бета хорионическим гонадотропином человека (β -ХГЧ) в сыворотке). **Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки:** очень часто – экзема/атипичный дерматит, сухость кожи, изменение цвета кожи; часто – адонно-пододонный синдром. **Со стороны костно-мышечной системы:** очень часто – артралгия; часто – мышечная слабость, миалгия. **Со стороны мочевыделительной системы:** очень часто – протеинурия; часто – инфекция мочевыводящих путей. **Местные реакции:** очень часто – боли, в том числе в месте введения препарата. **Прочие:** очень часто – астения, повышенная усталость, пирексия, повышение слюнных обилье, расхиленная локализация; часто – метаргия, заторможенность, сепсис, абсцесс, присоединение вторичных инфекций, дегидратация. **Нарушения со стороны лабораторных показателей:** гиперкалькемия, гипокалькемия, гипонатриемия, увеличение протромбинового времени, увеличение международного нормализованного отношения (МНО).

Постмаркетинговые наблюдения

Со стороны нервной системы: гипертензивная энцефалопатия (очень редко); синдром задней обратной энцефалопатии (редко). **Со стороны сердечно-сосудистой системы:** тромботическая микроангиопатия почек, клинически проявляющаяся протеинурией (частота возникновения неизвестна). **Со стороны органов дыхания:** перфорация носовой перегородки (частота возникновения неизвестна), легочная гипертензия (частота возникновения неизвестна), дисфония (часто). **Со стороны желудочно-кишечного тракта:** гастроинтестинальная язва (частота возникновения неизвестна). **Со стороны печени и желчевыводящих путей:** перфорация желчного пузыря (частота возникновения неизвестна). **Аллергические и инфузионные реакции:** реакции гиперчувствительности, инфузионные реакции (частота возникновения неизвестна); со следующими возможными одновременными проявлениями: одышка/затрудненное дыхание, «тремор»/покраснение/сыпь, снижение или повышение артериального давления, снижение насыщения кислородом, боль в груди, озноб и тошнота/рвота. **Со стороны костно-мышечной системы:** остеонекроз челюсти (в основном у пациентов, получавших сопутствующую терапию бифосфонатами или получавших терапию бифосфонатами ранее). **Прочие:** некротизирующий фасциит, как правило, на фоне нарушения заживления ран, перфорации желудочно-кишечного тракта или образования фистул (редко).

1. Hurvitz H et al. N Engl J Med. 2004; 2. Giantonio B et al. J Clin Oncol. 2007; 3. Saltz L et al. J Clin Oncol. 2008; 4. Bennisou J et al. Lancet Oncol. 2013; 5. Sandler A et al. N Engl J Med. 2006; 6. Reck M et al. J Clin Oncol. 2009; 7. Miller K et al. N Engl J Med. 2007; 8. Burger R et al. N Engl J Med. 2011; 9. Perren T et al. N Engl J Med. 2011; 10. Aghajanian C et al. J Clin Oncol. 2012; 11. Escudier B et al. Lancet. 2007; 12. Melichar B et al. Ann Oncol. 2013; 13. Friedman HS et al. J Clin Oncol. 2009; 14. Инструкция по медицинскому применению препарата Авастином® PY N°AC-000533.



АВАСТИН®
бевацизумаб

ЗАО "Рош-Москва"
Официальный дистрибьютор
"Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд." (Швейцария)
Россия, 107031, Москва,
Трубанья площадь, д.2
Бизнес-центр "Неглинная Плаза"
Тел.: +7 (495) 229-29-99
Факс: +7 (495) 229-79-99
www.roche.ru



фортранс®

Двухэтапная схема ПЭГ 4000 (2л + 2л) — мировой стандарт подготовки¹, обеспечивающий качественную очистку кишечника и хорошую переносимость^{2,3}



**КАЧЕСТВЕННАЯ
ОЧИСТКА КИШЕЧНИКА²**



**ХОРОШАЯ
ПЕРЕНОСИМОСТЬ³**

Советы для улучшения процесса подготовки препаратом Фортранс®:⁴



Прием Фортранса рекомендуется закончить не позднее, чем за 3–4 часа до начала исследования⁵



Для улучшения вкуса можно добавить в раствор сок citrusовых без мякоти



Желательно пить охлажденным



Во время приема Фортранса рекомендуется ходить, выполнять круговые движения корпусом и легкий массаж передней брюшной стенки



Рег. уд. П №014306/01 от 17.08.07

Имеются противопоказания. Необходимо ознакомиться с инструкцией. Информация по препарату предоставляется специалисту в соответствии с п.4 ст.74 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» для ознакомления о наличии в обращении аналогичных лекарственных препаратов. Если Вы хотите сообщить о нежелательных явлениях, жалобе на качество или у Вас возник вопрос по применению препаратов компании «Ипсен Фарма», передайте информацию своему лечащему врачу или в регуляторные органы или в Московское представительство компании «Ипсен Фарма» 109147, г. Москва, ул. Таганская 19, тел: +7(8) 495 258 54 00, факс: +7(8) 495 258 54 01. Во внерабочие часы круглосуточные телефоны: 8(916) 999 30 28 (для приёма сообщений о нежелательных явлениях); 8(800) 700 40 25 (служба медицинской информации для специалистов здравоохранения).

IPSEN
Innovation for patient care

1. Johnson DA, Barkun AN, Cohen LB, et al. Optimizing Adequacy of Bowel Cleansing for Colonoscopy: Recommendations From the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. Gastroenterology. 2014 Oct;147(4):903-24.; Hassan C, Bretthauer M, Kaminski MF, et. al. Bowel preparation for colonoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. Endoscopy. 2013;45(2):142-50.; Mathus-Vliegen E, et. al. Consensus guidelines for the use of bowel preparation prior to colonic diagnostic procedures: colonoscopy and small bowel video capsule endoscopy. Curr Med Res Opin. 2013 Aug;29(8):931-45.
2. Enestvedt BK, Tofani C, Laine LA, Tierney A, Fennerty MB. 4-Liter split-dose polyethylene glycol is superior to other bowel preparations, based on systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2012 Nov;10(11):1225-31.
3. Kilgore TW, Abdinoor AA, Szary NM, et. al. Bowel preparation with split-dose polyethylene glycol before colonoscopy: a meta-analysis of randomized controlled trials. Gastrointest Endosc. 2011 Jun;73(6):1240-5.
4. Веселов В.В., Никифоров П.А., Федоров Е.Д. «Клинические рекомендации по подготовке к эндоскопическому исследованию толстой кишки». М. 2011.
5. Seo EH, Kim TO, Park MJ, et. al. Optimal preparation-to-colonoscopy interval in split-dose PEG bowel preparation determines satisfactory bowel preparation quality: an observational. Gastrointest Endosc. 2012 Mar;75(3):583-90.

RUS_FTR.03022015



Издательский дом «АБВ-пресс» специализируется на выпуске периодической научной медицинской литературы, книгопечатной продукции, создании и поддержке сайтов медицинского направления

НАШИ ЖУРНАЛЫ и ГАЗЕТЫ



НАШИ КНИГИ



Книги и наши издания

можно заказать и приобрести
в редакции по адресу:

г. Москва, Каширское ш., 24,
стр. 15

и по телефону:

+7 (499) 929-96-19.

Адрес электронной почты:

abv@abvpress.ru

НАШИ САЙТЫ



www.abvpress.ru



www.oncoproct.ru



www.roou.ru



www.hnonco.ru



www.netoncology.ru



www.urotoday.ru



www.neuromuscular.ru



www.breastcancersociety.ru

Журнал включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов, в которых публикуются основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.

С 2011 года журнал «Онкологическая колопроктология» включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор.

С 2015 года журнал зарегистрирован в CrossRef, все статьи будут проиндексированы с помощью цифрового идентификатора DOI.

С 2015 года электронная версия журнала представлена в ведущих российских и мировых электронных библиотеках, в том числе EBSCO.

Онкологическая КОЛОПРОКТОЛОГИЯ

ИЗДАНИЕ
для специалистов в области
диагностики и лечения
колоректального рака

Е Ж Е К В А Р Т А Л Ы Н Ы Й Н А У Ч Н О - П Р А К Т И Ч Е С К И Й Р Е Ц Е Н З И Р У Е М Ы Й Ж У Р Н А Л

<http://ok.elpub.ru>

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Барсуков Юрий Андреевич, д.м.н., профессор, обладатель гранта Президента РФ (2007 г.), лауреат премий Правительства РФ в области науки и техники (2004 и 2013 гг.), президент Общества специалистов по онкологической колопроктологии (ОСОК), с 2003 по 2013 г. заведующий хирургическим отделением № 3 (онкопроктологии) ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Тамразов Расим Ильхамович, к.м.н., старший научный сотрудник хирургического отделения № 3 (онкопроктологии) ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Гордеев Сергей Сергеевич, к.м.н., хирург-онколог хирургического отделения № 3 (онкопроктологии) ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», ответственный секретарь Общества специалистов по онкологической колопроктологии (ОСОК) (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Аргамонова Елена Владимировна, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения изучения новых противоопухолевых лекарств ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» (Москва, Россия)

Алиев Вячеслав Афандиевич, к.м.н., сотрудник ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» (Москва, Россия)

Бердов Борис Александрович, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе клинического радиологического сектора ФГБУ «Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба» Минздрава России (Обнинск, Россия)

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

О С Н О В А Н В 2 0 1 0 Г .

Адрес редакции:
Москва, Каширское шоссе, д. 24,
стр. 15, НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19
www.abvpress.ru
e-mail: abv@abvpress.ru

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

Заведующая редакцией **В.В. Калинина**
Координатор **В.Е. Бугаёв**
Корректор **Н.В. Буркалёва**

Дизайн **Е.В. Степанова**
Верстка **Е.А. Прокофьева**

Служба подписки и распространения
И.В. Шуграева, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru
Служба рекламы
А.Г. Барычева, +7 (499) 929-96-19,
alla@abvpress.ru

Журнал зарегистрирован
в Федеральной службе по надзору
в сфере связи, информационных
технологий и массовых коммуникаций
(Роскомнадзор) ПИ № ФС77-42284
от 08 октября 2010 г.

При полной или частичной
перепечатке материалов ссылка
на журнал «Онкологическая
колопроктология» обязательна.

Редакция не несет ответственности
за содержание публикуемых
рекламных материалов.

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

ISSN 2220-3478
Онкологическая
колопроктология.
2015. № 1 (16). 1—58

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2015
Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» — 80011

Отпечатано в типографии
ООО «Тверская фабрика печати»

Тираж 3000 экз.

1 '15

Комаров Игорь Геннадьевич, д.м.н., профессор, врач-хирург высшей квалификационной категории, ведущий сотрудник хирургического отделения диагностики опухолей ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», член общества эндоскопических хирургов России, член Европейской ассоциации эндоскопической хирургии (EAES) (Москва, Россия)

Малихова Ольга Александровна, д.м.н., ведущий научный сотрудник эндоскопического отделения ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» (Москва, Россия)

Перевошиков Александр Григорьевич, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения патологической анатомии опухолей человека ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» (Москва, Россия)

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

Расулов Арсен Османович, д.м.н., заведующий хирургическим отделением № 3 (онкопроктологии) ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», действительный член Ассоциации колопроктологов России, Европейского общества колопроктологов (ESCP), (Москва, Россия)

Сагайдак Игорь Всеволодович, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения опухолей печени и поджелудочной железы ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» (Москва, Россия)

Ткачев Сергей Иванович, д.м.н., профессор, руководитель отдела радиационной онкологии и радиологического отделения ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», вице-президент Российской ассоциации терапевтических радиационных онкологов, член Европейского общества радиологов и онкологов (ESTRO), председатель секции лучевой терапии Московского научного общества рентгенологов и радиологов, лауреат премии Правительства Российской Федерации (Москва, Россия)

Тюлядин Сергей Алексеевич, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе НИИ клинической онкологии, заведующий отделением клинической фармакологии и химиотерапии ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», лауреат Государственной премии РФ в области науки и техники (Москва, Россия)

Хатьков Игорь Евгеньевич, д.м.н., директор ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр», заведующий кафедрой факультетской хирургии № 2 ГБОУ ВПО «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)

Чуприк-Малиновская Татьяна Петровна, д.м.н., заведующая отделением лучевой терапии ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации (Москва, Россия)

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

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Гулиев Фуад Адалетович, к.м.н., заведующий отделением онкоурологии Национального центра онкологии Министерства здравоохранения Азербайджанской Республики (Баку, Азербайджан)

Кохнюк Виктор Тихонович, д.м.н., зам. директора по хирургии ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (Минск, Белоруссия)

CHIEF EDITOR

Barsukov Yury A., MD, PhD, Professor, Holder of the Grant of the President of the Russian Federation (2007), Laureate of the Russian Federation Government Prize in Science and Technology (2004 and 2013), President of the Society of Experts in Cancer Coloproctology, since 2003 till 2013 – Head of the Surgical Division № 3 (Oncoproctology) at N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia)

DEPUTY CHIEF EDITOR

Tamrazov Rasim I., MD, PhD, Senior Researcher of the Surgical Division № 3 (Oncoproctology) at N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia)

EXECUTIVE EDITOR

Gordeev Sergey S., MD, PhD, Surgeon-Oncologist of the Surgical Division № 3 (Oncoproctology) at N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Executive Secretary of the Society of Experts in Cancer Coloproctology (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Artamonova Elena V., MD, PhD, Senior Researcher of the Division for Studies of New Antitumor Drugs at N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia)

Aliev Vyacheslav A., MD, PhD, Employee of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia)

Berdov Boris A., MD, PhD, Professor, Deputy Director for the Scientific Work of the Clinical Radiological Sectors of A.F. Tsyb Medical Radiologic Scientific Center at the Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia)

Gersteyn Elena S., MD, PhD, Professor of the Chair of Clinical Biochemistry and of Laboratory Diagnostics at A.I. Evdokimov Moscow State Medical & Stomatological University at the Ministry of Health of Russia, Senior Researcher of the Laboratory of Clinical Biochemistry at Institute of Clinical Oncology at N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia)

Komarov Igor G., MD, PhD, Professor, Surgeon of Higher Qualification Category, Leading Expert of the Surgical Division for the Diagnostics of Tumors at N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Member of the Society of Endoscopic Surgeons of Russia, Member of the European Association of Endoscopic Surgery (EAES) (Moscow, Russia)

Malikhova Olga A., MD, PhD, Senior Researcher of the Endoscopic Division at N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia)

Perevoshchikov Alexander G., MD, PhD, Professor, Senior Researcher of the Division of Pathologic Anatomy of Human Tumors at N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia)

Pravosudov Igor V., MD, PhD, Professor, Senior Researcher of the Coloproctology Division at N.N. Petrov Cancer Research Center at the Ministry of Health of Russia, Vice-President of the International Association of University Colorectal Surgeons from East European Countries and Russia (Saint-Petersburg, Russia)

Rasulov Arsen O., MD, PhD, Head of the Surgical Division № 3 (Oncoproctology) at N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Actual Member of the Association of Coloproctologists of Russia, of the European Society of Coloproctologists (ESCP) (Moscow, Russia)

Sagaydak Igor V., MD, PhD, Senior Researcher of the Division of Liver and Pancreas Tumors at N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia)

Tkachev Sergey I., MD, PhD, Head of the Radiation Oncology and Radiologic Division at N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Vice-President of the Russian Association of Therapeutic Radiation Oncologists, Member of the European Society for Therapeutic Radiation and Oncology (ESTRO), Chairman of the Section of Radiation Therapy at Moscow Scientific Society of Roentgenologists and Radiologists, Holder of the Award of the Government of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Tulyandin Sergey A., MD, PhD, Professor, Deputy Director for the Scientific Work of Institute of Clinical Oncology, Deputy Head of the Clinical Pharmacology and Chemical Therapy Division at N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Holder of the State Award of the Russian Federation in Science and Technology (Moscow, Russia)

Khatkov Igor E., MD, PhD, Director of the Moscow Clinical Scientific & Practical Center, Head of the Faculty Surgery Chair № 2 at A.I. Evdokimov Moscow State Medical & Stomatological University at the Ministry of Health of Russia, Member of Board of the Russian Society of Endoscopic Surgeons, Member of Association of Hepatologists – Surgeons of Russia, Member of the European Association of Endoscopic Surgeons (EAES), of the European Society of Surgeons Oncologists (ESSO), of the International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO) (Moscow, Russia)

Chuprik-Malinovskaya Tatyana P., MD, PhD, Head of the Department of Radiation Therapy “Central Clinical Hospital with Polyclinic” of the Administration of the President of the Russian Federation (Moscow, Russia)

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

FOREIGN EDITORS

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

Kohnyuk Victor T., MD, PhD, Deputy Director for Surgery at N.N. Alexandrov Republican Scientific & Practical Center of Oncology and Medical Radiology (Minsk, Belarus)

Содержание

От редакции	8
-------------------	---

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

<i>Ю.А. Барсуков, А.Г. Малихов, С.И. Ткачев, Д.В. Кузьмичев</i> Радиорезистентность опухоли и пути ее преодоления (обзор литературы)	9
<i>Д.В. Самсонов, А.М. Карачун, О.Б. Ткаченко</i> Эндоскопические технологии в лечении раннего рака прямой кишки	20
<i>В.А. Горбунова</i> Данные исследований при <i>KRAS</i> - и <i>RAS</i> -немутированном (диком) типе колоректального рака	26
<i>М.Ю. Федянин, А.А. Трякин, С.А. Тюлядин</i> Выбор таргетного препарата во второй линии терапии больных метастатическим раком толстой кишки ...	37

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Ф.Ш. Ахметзянов, Н.Т. Шайхутдинов, Ф.Ф. Ахметзянова, Н.А. Валиев, З.Н. Шемеунова, В.И. Егоров</i> Аспирационное дренирование полости малого таза как способ консервативного лечения несостоятельности швов низкорасположенного колоректального анастомоза	43
<i>И.А. Джанян, И.Г. Комаров, Ю.Г. Паяниди</i> Особенности клинического течения метастатических и первичных опухолей яичников при раке толстой кишки	49

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

<i>Ю.А. Барсуков, С.И. Ткачев, Н.Ф. Орел, В.А. Алиев, С.С. Гордеев, В.В. Глебовская, Ю.М. Тимофеев, А.О. Атрощенко, А.И. Овчинникова, А.В. Налбандян</i> Успешное лечение больной плоскоклеточным раком прямой кишки. Клиническое наблюдение	54
---	----

Contents

Editorial.....	8
----------------	---

LITERATURE REVIEWS

<i>Yu.A. Barsukov, A.G. Malikhov, S.I. Tkachev, D.V. Kuzmichev</i> Radioresistance of the tumor and its solutions (literature review).....	9
<i>D.V. Samsonov, A.M. Karachun, O.B. Tkachenko</i> Endoscopic technologies in early rectal cancer treatment.....	20
<i>V.A. Gorbunova</i> Study data of <i>KRAS</i> - and <i>RAS</i> -unmutated (wild) type of colorectal cancer	26
<i>M. Yu. Fedyanin, A.A. Tryakin, S.A. Tjulandin</i> Choice of targeted drug for second-line metastatic colon cancer chemotherapy	37

ORIGINAL REPORTS

<i>F.Sh. Akhmetzyanov, N.T. Shayhutdinov, F.F. Akhmetzyanova, N.A. Valiev, Z.N. Shemeunova, V.I. Egorov</i> Aspirating drainage of the cavity of the lesser pelvis as a way of conservative treatment of low-lying colorectal anastomotic leak.	43
<i>I.A. Dzhanlyan, I.G. Komarov, Y.G. Payanidi</i> Characteristics of clinical course of metastatic and primary ovarian tumors in colon cancer	49

CASE REPORT

<i>Yu.A. Barsukov, S.I. Tkachev, N.F. Orel, V.A. Aliyev, S.S. Gordeev, V.V. Glebovskaya,</i> <i>Yu. M. Timofeev, A.O. Atroshchenko, A.I. Ovchinnikova, A.V. Nalbandyan</i> Successful treatment of squamous-cell rectal cancer: a case report	54
---	----

От редакции*Многоуважаемые коллеги!*

Выход данного номера журнала приурочен к Международному объединенному конгрессу Ассоциации колопроктологов России и первому ESCP/ECCO региональному мастер-классу. Это событие вдвойне важно для отечественной онкопроктологии тем, что президентом Европейского общества колопроктологов (ESCP) в этом году является директор ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России профессор Юрий Анатольевич Шелыгин. В программе мероприятия — многие актуальные вопросы диагностики и лечения больных раком прямой и ободочной кишки, а также анального канала, и она должна быть интересна даже опытным специалистам в этой области.

В этом выпуске журнала представлена подробная обзорная статья нашего главного редактора, посвященная механизмам радиорезистентности опухоли и методам их преодоления. Данный материал может послужить хорошим «субстратом» для новых клинических исследований и разработок.

Также читатели могут найти полезным современный обзорный материал к. м. н. М.Ю. Федянина по выбору второй линии химиотерапии у больных диссеминированным колоректальным раком.

Интересное оригинальное исследование группы авторов из Казани посвящено вопросам возможности консервативного ведения несостоятельности колоректальных анастомозов в условиях отсутствия превентивной стомы. Это очень спорный раздел хирургии, и опыт каждой клиники очень важен при выборе оптимальной лечебной тактики.

Наконец, традиционным для нашего журнала является представление редкого клинического наблюдения. Мы рассматриваем проблему лечения плоскоклеточного рака прямой кишки. Это крайне редкое заболевание без установленных стандартов лечения. В представленном случае пациенту не потребовалось хирургического вмешательства, что, наряду с накопленными данными литературы, позволяет говорить об успешности предложенного нами метода.

Редакционная коллегия

Радиорезистентность опухоли и пути ее преодоления (обзор литературы)

Ю.А. Барсуков, А.Г. Малихов, С.И. Ткачев, Д.В. Кузьмичев

ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина»; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24

Контакты: Юрий Андреевич Барсуков и barsukov@mail.ru

Представлен обзор отечественной и зарубежной литературы по применению радиомодификаторов, обладающих электронакцепторными свойствами (метронидазол (МЗ) и его производные) с целью повышения эффективности лучевой терапии. Рассмотрен механизм действия и характеристика препаратов электронакцепторной группы. Особо внимание обращено на создание новой лечебной формы МЗ в виде гидрогеля на основе биополимера альгината натрия и включение его в комплексное лечение операбельного и местнораспространенного рака прямой кишки.

Ключевые слова: электронакцепторные соединения, метронидазол и его производные

DOI: 10.17650/2220-3478-2015-1-9-19

Radioresistance of the tumor and its solutions (literature review)

Yu.A. Barsukov, A.G. Malikhov, S.I. Tkachev, D.V. Kuzmichev

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center; 24 Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

Presented article is a review of domestic and foreign literature on the application of radiomodifying drugs with electron-affinic properties (metronidazole and its derivatives) with the aim of increasing the effectiveness of radiation therapy. The mechanism of action and properties of the electron-affinic drugs is described. Special attention is paid to the creation of a new medicinal form of metronidazole with the hydrogel-based biopolymer and its inclusion in combined treatment of resectable and locally advanced rectal cancer.

Key words: electronacceptor compounds, metronidazole and its derivatives

В проведении лучевой терапии (ЛТ) в том или ином варианте в настоящее время нуждаются около 70 % больных злокачественными новообразованиями [1]. Большое влияние на эффективность ЛТ оказывает исходная радиорезистентность опухолевых клеток, которая значительно варьирует как среди опухолей различного происхождения, так и среди новообразований одной и той же локализации и гистогенеза у индивидуальных больных [2]. Поэтому разработка методов избирательного повышения радиочувствительности опухоли и защита окружающих ее нормальных тканей остается одной из основных задач радиобиологии и клинической радиологии. В этом направлении дальнейшее улучшение результатов ЛТ онкологических больных связывают с использованием корпускулярных излучений (нейтроны, протоны, позитроны, пи-мезоны, бета-частицы), оптимизацией пространственно-временного распределения дозы ионизирующей радиации и/или с применением физических и химических радиомодификаторов [1].

В основе действия радиомодификаторов (химических, физических) лежит способность изменять радиочувствительность опухолевых клеток. Средства, повышающие радиочувствительность, особенно ра-

диорезистентной гипоксической фракции опухолевых клеток, получили название радиосенсибилизаторов. В случае совместного применения нескольких радиосенсибилизаторов возможны 3 варианта усиления лучевого поражения опухоли в процессе ЛТ. Ответ может быть меньше, чем сумма эффектов от каждого из них, равным ему или большим. В первом случае комбинированное действие называют субаддитивным, во втором — аддитивным или независимым, а в последнем — синергизмом, супрааддитивным или потенцированием [2].

Целью данного обзора является рассмотрение механизмов радиосенсибилизирующего действия и клинического применения одной групп радиомодификаторов — электронакцепторных соединений (ЭАС) метронидазола (МЗ) и его аналогов.

Электронакцепторные соединения и их характеристика

G.E. Adams и С.М. Dewey впервые в 1973 г. обнаружили, что соединения, обладающие электронакцепторными свойствами (ЭАС), могут имитировать эффект кислорода, фиксируя обратимые повреждения ДНК клетки, вызванные индуцированными радиацией свободными радикалами [3].

В отличие от кислорода, ЭАС медленно метаболизируются клеткой и поэтому могут диффундировать в гипоксические зоны солидных опухолей [4, 5]. Исследования действия различных производных бензола на опухолевые клетки показали, что эффект радиосенсибилизации наиболее выражен у веществ, содержащих в своем составе кольцевую нитрогруппу. Наиболее выраженные электронакцепторные свойства, связанные с наличием нитрогруппы, были обнаружены у нитрофуранов. Эта группа нитроароматических веществ получила широкое распространение в клинической практике в качестве антибактериальных препаратов [6].

Препараты группы 5-нитроимидазола (5-НИМЗ) — высокоактивные антимикробные препараты широкого спектра действия для системного лечения инфекций, вызванных облигатными анаэробными бактериями, и ряда инфекционных заболеваний, вызванных простейшими. С точки зрения химического строения 5-НИМЗ — это синтетические низкомолекулярные соединения, содержащие нитрогруппу (NO_2) в положении 5-го имидазольного цикла [7].

В 1957 г. был синтезирован 5-НИМЗ — МЗ, который уже в 1960 г. был применен в клинике для лечения трихомонадной инфекции (рис. 1). 5-НИМЗ характеризуется оптимальными фармакокинетическими свойствами. Важными являются показатели высокой биодоступности препаратов в пределах 80–100 % и быстрое всасывание при приеме перорально. Для парентерального введения используется гемисукцинат метронидазола. Препараты этой группы незначительно связываются с белками плазмы (на 10–20 %), имеют большой объем распределения, хорошо проникают в жидкости и ткани организма и обеспечивают высокие тканевые концентрации [8].

Биодоступность МЗ находится на уровне 100 %. Максимальная концентрация после приема внутрь достигается через 1–2 ч и составляет, в зависимости от дозы, от 6 до 40 мг/л. Связывание с белками плазмы — до 20 %, время полувыведения 9 (6–10) ч. [9]. При повторных введениях кумулирует. 5-НИМЗ обеспечивают высокие концентрации в ткани мозга, что существенно отличает эту группу препаратов.

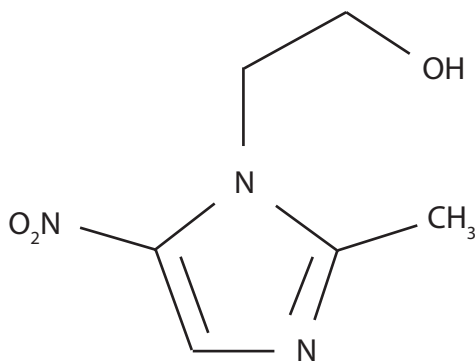


Рис. 1. Строение метронидазола

Концентрации 5-НИМЗ в различных тканях и жидкостях организма при применении терапевтических доз, в том числе перорально, достигают 70–94 % от сыровоточных концентраций. 5-НИМЗ медленно выводятся из организма. Как указано выше, период полувыведения для МЗ находится в пределах 6–10 ч. Медленное выведение 5-НИМЗ частично связано с реабсорбцией препаратов в почечных канальцах. Препараты хорошо всасываются при введении ректально и интравагинально. МЗ метаболизируется в печени. Основными метаболитами являются их гидроксипроизводные, которые характеризуются антианаэробной и антипротозойной активностью и также медленно, как исходный препарат, выводятся из организма. Соответственно наблюдается усиление антимикробного эффекта (совместное действие), хотя эти метаболиты несколько менее активны, чем исходный 5-НИМЗ. Кроме активных образуются и метаболиты, не обладающие антимикробным действием [7]. Препараты выводятся главным образом почками — до 60–85 % от принятой дозы (в зависимости от препарата). При этом от 4 до 12–20 % составляет неизмененный препарат, а остальное — различные метаболиты; от 6 до 15 % от введенной дозы в неизмененном виде выводится с желчью и фекалиями.

Все 5-НИМЗ при применении в рекомендуемых терапевтических дозах, как правило, хорошо переносятся при различных путях введения. Для 5-НИМЗ не описаны тяжелые жизнеугрожающие побочные реакции, характерные для этой группы препаратов. Нежелательные реакции, в основном одноклассные, которые могут наблюдаться при терапии 5-НИМЗ [8, 9]:

1. Со стороны желудочно-кишечного тракта — неприятный (металлический) вкус и/или сухость во рту, тошнота, диарея, боли в животе, рвота.
2. Со стороны центральной нервной системы — головная боль, головокружение, нарушение сна и координации движений, атаксия, при передозировке — депрессивные реакции, периферические невропатии, судорожные реакции.
3. Кожно-аллергические — сыпи, кожный зуд.
4. Со стороны кроветворной системы — лейкопения, нейтропения.
5. Местные реакции в области введения растворов — флебиты, тромбозы, боли. В эксперименте показано канцерогенное действие 5-НИМЗ в опытах на мышах и мутагенное действие в опытах на клетках бактерий и грибов. На клетках млекопитающих мутагенное действие не подтверждено.

6. Большой клинический опыт применения препаратов этой группы показывает безопасность 5-НИМЗ для человека с точки зрения индукции канцерогенеза. Результаты рандомизированного исследования более чем на 60 тыс. больных показывают, что частота возникновения опухолей в группе больных, получавших по различным показаниям метрони-

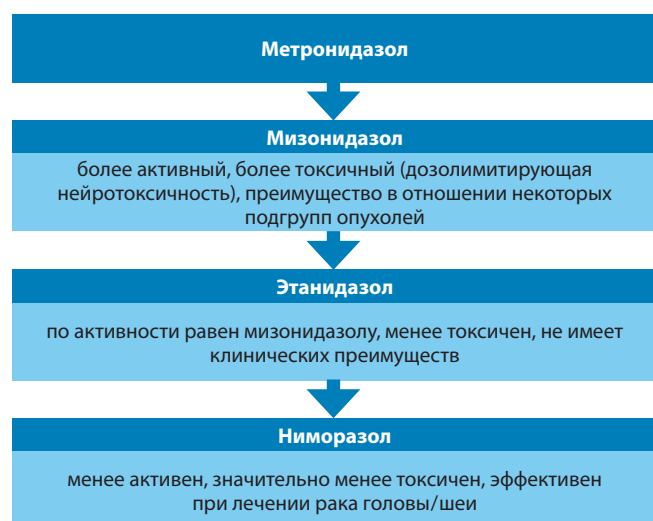


Рис. 2. Эволюция нитроимидазолов

дазол, не только не превышала, но была даже ниже, чем в контрольной группе пациентов, не получавших 5-НИМЗ [9].

В рамках исследования радиосенсибилизирующей активности в мире синтезировано большое количество 2 и 5 замещенных нитроимидазолов, однако клиническое значение имеют лишь некоторые из них. Эволюцию нитроимидазолов как радиомодификаторов гипоксических опухолевых клеток можно представить схематически следующим образом (рис. 2) [10].

Препараты отличаются величиной окислительно-восстановительного потенциала и липофильностью. С ростом значения окислительно-восстановительного потенциала и липофильности нарастает и токсичность, ограничивающая возможности клинического применения препарата [10]. Так, 2-замещенный нитроимидазол — мизонидазол (Ro-07-0582) — имеет более выраженные электронакцепторные свойства и более эффективен при сенсибилизации аноксических клеток, но при этом он в 3 раза токсичнее, чем МЗ. В большинстве случаев применения мизонидазола фиксируется выраженная токсичность препарата, приводящая к развитию периферических нейропатий у большинства пациентов через непродолжительное время после завершения ЛТ на фоне сенсибилизатора.

В России зарегистрированы 6 препаратов из группы 5-НИМЗ: метронидазол, тинадидазол, орнидазол, секнидазол, ниморазол, тернидазол. МЗ *in vitro* уступает многим производным нитрофуранов по радиосенсибилизирующей активности, однако этот показатель значительно возрастает с повышением концентрации МЗ [11].

Механизмы радиосенсибилизирующего действия электронакцепторных соединений

В настоящее время считается, что ЭАС некоторым образом имитируют внутриклеточное действие кислорода, принимающее непосредственное участие

в процессе радиационного поражения и пострадиационного восстановления клеток опухоли [12]. Для реализации внутриклеточной биологической активности ЭАС, в том числе радиосенсибилизирующего эффекта, требуется восстановление нитрогруппы этих препаратов, интенсивность которого зависит от электронакцепторной способности нитрогруппы в составе определенного химического соединения. Таким образом, основным действующим центром, имитирующим действие кислорода, является нитрогруппа [13].

Существует 3 основные модели радиосенсибилизирующего механизма действия ЭАС. Модель прямого действия, в рамках которой радиосенсибилизатор действует как ловушка электронов, возникающих в результате ионизации молекулы-мишени. Эта модель предполагает, что акцепция электронов сенсибилизатором конкурирует с нейтрализацией и увеличивает количество радикалов в макромолекулах. Вторая модель — фиксация радикалов, т.е. образование достаточно устойчивого комплекса радиосенсибилизатор — молекула ДНК [2]. В этом случае сенсибилизатор непосредственно связывается с радикалами, возникающими в результате прямого или непрямого действия ионизирующей радиации. Процессы фиксации повреждений конкурируют с процессами репарации, приводящими к ликвидации повреждений, вызванных свободными радикалами. Результатом этого является увеличение количества необратимых повреждений, приводящих клетку к гибели. Как полагают, именно этот механизм является основным в реализации «кислородного эффекта». Третий возможный механизм влияния — связывание гидратированного электрона сенсибилизатором и препятствие локальной рекомбинации ОН и гидратированного электрона, что увеличивает концентрацию реакционно способных радикалов ОН [11].

До настоящего времени не выяснено, какой из приведенных механизмов действия наиболее вероятен в клетках опухоли. В экспериментальных работах ЭАС обнаруживают как способность к акцептированию электрона с радикалов ДНК, так и к реакции с этими радикалами с образованием комплекса с макромолекулами ДНК. Очевидно, что при усилении электронакцепторной способности нитроимидазола начинает превалировать первый процесс. Очень велика вероятность, что в клетках опухоли эти процессы не исключают одновременного протекания друг друга и могут совместно формировать эффект действия данного препарата [11].

Одним из значимых аспектов воздействия ЭАС на клетки опухоли является токсическое воздействие комплекса сенсибилизатор — макромолекула и самого ЭАС, акцептировавшего электрон [14].

В условиях нормальной концентрации кислорода МЗ в широком диапазоне концентраций не оказывает

влияния на выживаемость клеток. Однако *in vitro* обнаружено избирательное цитотоксическое действие препарата на гипоксические клетки независимо от стадии цикла в присутствии выраженной степени гипоксии. Цитотоксическое действие МЗ прекращается уже при достижении концентрации кислорода 0,1 %. Эффект также зависит от температурного режима и исчезает при понижении температуры ниже 37° [15]. Принимая во внимание необходимость глубокой аноксии для цитотоксического действия МЗ, полагают, что этот эффект может быть обусловлен продуктами анаэробного восстановления нитрогруппы ЭАС под действием нитроредуктаз, например гидроксиламинами или нитрозосоединениями, способными необратимо связываться с макромолекулами клетки, отрывом Н-атома нитрорадикалами, образованными во время восстановления, индукцией одиночных разрывов ДНК, подавлением утилизации глюкозы и образованием лактата [16, 17].

Важное значение в реализации цитотоксического эффекта сенситизатора имеет его способность уменьшать концентрацию сульфгидрильных групп в составе SH-соединений, в частности, свободного глутатиона, внутриклеточное содержание которых, как известно, определяется клеточную радиочувствительность, выраженность кислородного эффекта и эффективность процессов пострадиационной репарации [18].

Одно из возможных направлений действия ЭАС — влияние на клеточное дыхание. Показано, что МЗ подавляет дыхание клеток асцитной карциномы Эрлиха и других экспериментальных опухолей. В связи с этим снижается потребление кислорода клетками и концентрация его может увеличиваться, что приводит к увеличению объема диффузии кислорода в аноксические области опухоли, в результате повышается радиочувствительность опухолевой клетки [19].

Аналогично радиомодифицирующему эффекту ЭАС увеличивают чувствительность опухолевых клеток к действию некоторых химиотерапевтических препаратов. В экспериментальных работах показано, что синергический эффект ЭАС отмечается не для всех химиопрепаратов. Например, мизонидазол усиливает эффект блеомицина, циклофосфамида, мелфалана, цисплатина и нитромофетина [20]. Механизмы хемосенсибилизации аналогичны таковым для радиосенсибилизации и цитотоксического действия ЭАС. Эффект хемосенсибилизации также наблюдается только в аноксических клетках [21].

Хемосенсибилизирующий эффект наблюдается при концентрации ЭАС значительно ниже, чем необходимо для радиосенсибилизирующего эффекта. Установлено, что мизонидазол начинает проявлять хемосенсибилизирующую активность при дозе 0,2 г/кг. Абсолютная величина хемосенсибилизирующего эффекта значительно выше, чем радиосенсибилизирующего,

так как первый развивается в отношении всех гипоксически метаболизирующих клеток опухоли, тогда как второй только в отношении жизнеспособных гипоксических клеток [22]. Из нежелательных эффектов следует отметить, что ЭАС хемосенсибилизирует не только гипоксические клетки опухоли, но и хорошо оксигенированные ткани костного мозга и кишечника, что затрудняет проведение совместной терапии ЭАС и химиопрепаратами.

Применение ЭАС для потенцирования эффекта 5-фторурацила было исследовано при лечении больных метастатическим раком прямой кишки. При этом МЗ применялся в дозе 0,8 г/м², т. е. значительно более низкой, чем используемая при ЛТ. При этом получены данные о значительном токсическом действии 5-фторурацила на костный мозг. Также обнаружена способность МЗ снижать скорость выведения препарата, что также усиливает токсичность.

Помимо указанных свойств, ЭАС проявляют способность к термосенсибилизации, особенно при гипертермическом воздействии на гипоксические зоны опухолей, обладающие низким рН [23, 24]. В экспериментальных работах показано значительное увеличение гибели опухолевых клеток в состоянии гипоксии под влиянием радиосенсибилизатора в условиях гипертермии [24].

Клиническое применение электронакцепторных соединений

Первые клинические испытания МЗ были проведены в Канаде R.C. Urtasun et al. на 25 больных [25]. Этому предшествовало тщательное исследование фармакологии и фармакокинетики МЗ у человека [26], которое показало, что радиосенсибилизатор обладает низкой токсичностью, широким распределением в тканях и относительно длительным периодом полураспада. Радиомодифицирующие свойства МЗ зависят не только от его фармакологических свойств, но и от концентрации последнего в крови и опухоли в момент воздействия на нее ионизирующего излучения [27]. Концентрация препарата в крови и опухоли зависит от его фармакологической формы и способа введения [28].

N.F. La-Russo в 1977 г. [29] провел исследование радиосенсибилизирующих свойств МЗ и установил, что усиление лучевых повреждений происходит при содержании последнего в крови не ниже 180–200 мкг/мл. Для достижения таких концентраций в крови при приеме препарата *per os* необходима доза 6–8 г/м², т. е. 24–32 таблетки по 250 мг на 1 м². Площадь поверхности тела у среднего человека больше 1,7 м². На один прием, таким образом, требуется как минимум 36–48 таблеток. После приема такого количества таблеток тошнота и рвота возникнет у всех пациентов, поскольку стандартная разовая доза, при которой уже возможны такие осложнения, превышена в 40–50 раз.

А.В. Karim в 1978 г. [30] опубликовал информацию о лечении 31 пациента, страдавшего раком головы и шеи III–IV стадии, с МЗ, который давали ежедневно по 5 г в 3 приема. Последнюю дозу (1 г) за 2 ч до облучения. У большинства больных отмечены признаки интоксикации — тошнота, рвота, головная боль, которые купировались медикаментозной терапией. Полная регрессия опухоли наблюдалась у 47 % больных, в то время как при проведении ЛТ без МЗ этот показатель составлял не более 30 %.

В конце 70-х — начале 80-х гг. XX века в СССР были начаты исследования электронакцепторных радиомодификаторов и внедрение их в клиническую практику в основном по применению МЗ. Одну из первых работ по применению МЗ в клинике опубликовали Ю.Х. Саркисян и соавт. [31]. МЗ применяли орально в виде взвеси в дозе 5–10 г на прием за 2 ч до 1, 3, 5 фракций облучения на 1-м этапе лечения. Через 1,5–2 ч после приема МЗ у части больных непосредственно перед облучением брали биопсию из опухоли и определяли содержание препарата в ткани спектрофотометрическим методом по методике, предложенной J.D. Chapman et al. [27]. Эти исследования показали, что при данной схеме приема концентрация препарата в опухоли достигает требуемых величин и находится в пределах 200–240 мкг на 1 г ткани. При введении пациентам 5 г МЗ содержание его в опухоли — значительно ниже необходимого уровня.

М.С. Абдельлатиф в 1982 г. [32] применил МЗ в лучевом комбинированном лечении рака прямой кишки на 114 больных, 63 из них составили контрольную группу. МЗ применяли в дозе 3,5 г/м² за 3 ч до облучения в виде взвеси с фруктовыми или овощными соками перед 1, 3, 5 сеансами облучения, которое проводили ежедневно по 5 Гр до общей суммарной дозы 30 Гр. В группе больных, облученных на фоне приема МЗ, отмечено усиление радиопоражаемости опухоли, которое выразилось в увеличении индекса повреждения и достоверном снижении активности с повышением доли патологических митозов. У 27,4 % больных этой группы отмечены признаки интоксикации, выражавшиеся тошнотой, головокружением, сильной слабостью, рвотой, которые проявились через 5–6 ч после приема МЗ.

Одной из фундаментальных работ стало исследование Г.Д. Байсоголова и соавт. [33], в которой сообщалось об изучении эффективности МЗ при лучевом и комбинированном лечении опухолей желудка, шейки матки, мягких тканей лица, придаточных пазух носа. МЗ назначали в дозе 5–8 г/м² и вводили его разными способами: орально, ректально, комбинированно (1/2 — орально, 2/3 — ректально). Облучение проводили крупными фракциями. Концентрацию в сыворотке крови авторы определяли спектрофотометрическим методом в спиртовых вытяжках. Было отмечено, что интоксикационные проявления МЗ в значительной

степени зависят от способа введения препарата. Оптимальным оказался комбинированный способ введения.

Фармакологическое действие МЗ на организм как радиосенсибилизатора и его фармакокинетику изучали Б.М. Зельвин и соавт. [34]. МЗ применяли у больных раком гортани, пищевода. Было выяснено, что максимальная концентрация МЗ в крови больных определяется через 4 ч, а не через 2 ч, как полагали ранее. При пероральном приеме концентрация составляла 262 мкг/мл, что вполне достаточно для радиосенсибилизирующего эффекта. В работе также определен процент кумуляции МЗ в организме, который составил 20 % в сутки.

С.Л. Дарьялова и соавт. [35] проанализировали большой клинический материал о результатах лечения больных злокачественными новообразованиями различных локализаций. На основании изучения различных схем лечения при различных стадиях заболевания, подвергшихся облучению в различных режимах фракционирования доз на фоне радиомодификаторов и без них, авторы сделали следующие выводы:

- минимальной дозой МЗ при оральном введении, необходимой и достаточной для достижения эффекта радиосенсибилизации, является доза 5–8 г/м²;
- эффект радиосенсибилизации может быть получен при концентрации МЗ в крови минимум 150–200 мкг/мл и при использовании крупных фракций;
- при такой концентрации в крови токсические явления отмечаются у 2/3 больных;
- при комбинированном воздействии на опухоль ионизирующего облучения и МЗ эффект лечения пропорционален объему опухоли.

Заслуживает внимания факт зависимости динамики МЗ от возраста. Согласно данным исследования, опубликованного Е. Ludwig et al. [36], в котором 2 возрастные группы пациентов (20–25 лет и 70 лет и старше) получали перорально МЗ. Обнаружено, что в возрастной группе плазменная концентрация МЗ была почти в 2 раза выше, чем в группе молодых пациентов. Авторы связывают это со скрытым снижением почечной экскреции и меньшим связыванием МЗ эритроцитами, на основании чего рекомендуют снижать дозу МЗ у возрастных пациентов на 30–40 %. Кроме изменения дозировки, режима введения и применения форсированного диуреза, предпринимались попытки влиять на динамику концентрации препарата, увеличивая скорость его поступления в гипоксические зоны опухоли и ускоряя выведение препарата из организма. В исследовании Р. Workman [37] применением препарата фенитон совместно с мизонидазолом удалось снизить скорость полувыведения последнего с 10–13 ч до 7,5 ч, при этом пиковая концентрация препарата после введения не снизилась. В работах отечественных исследователей (С.Л. Дарьяловой [35], А.Г. Конопляникова [38], Г.Д. Байсоголова [39]) с це-

лю снижения частоты и выраженности побочных эффектов МЗ разработаны методики ускорения выведения с применением дезинтоксикационной терапии, инфузионной терапии полиионными растворами, растворами глюкозы, гемодеза и лазикса.

При проведении комплексной терапии, направленной на снижение токсичности имидазолов, рекомендовано использование дексаметазона, который, не изменяя кинетики препарата, способствует снижению количества побочных эффектов мизонидазола [40].

Один из апробированных методов увеличения содержания МЗ в клетках опухолей — использование специфического транспортера — диметилсульфоксида (ДМСО) [41]. При использовании этого компонента в составе аппликационной смеси с метронидазолом получены высокие концентрации МЗ в ткани опухоли при низких концентрациях в плазме крови. Помимо транспортных функций, ДМСО обладает некоторыми радиопротективными свойствами, что не уменьшает радиосенсибилизирующего действия МЗ [42].

В России в рамках исследования эффективности МЗ в качестве радиомодификатора была проведена Всесоюзная межведомственная программа «Модификатор». В ходе программы проведены испытания препарата в нескольких ведущих онкологических центрах в период с 1980 по 1986 г. в рамках I и II фазы исследований. В исследовании проведено комбинированное лечение в сочетании с метронидазолом 618 больных злокачественными новообразованиями различных локализаций преимущественно III и IV стадий заболевания. Помимо лечебной группы, в исследование включена контрольная группа в составе 760 пациентов.

По условиям исследования МЗ вводился перорально или комбинированным способом из расчета 5–8 г/м² (т.е. 150–200 мг/кг массы тела) за 4 ч до облучения. Суммарные дозы составляли от 20 до 60 г при длительности курса лечения от 1 до 6 нед. Препарат применялся в сочетании с дистанционной ЛТ различных вариантов фракционирования от 3,6 до 8,5 Гр для различных локализаций опухолей. Количество фракций также варьировало от 3 до 6. У большинства больных применение МЗ привело как к улучшению частоты полных регрессий и увеличению степени лечебного патоморфоза опухолей, так и к улучшению показателей длительности безрецидивной выживаемости [43]. Больные раком прямой кишки в исследовании были представлены группой из 71 пациента, из которых 21 больной составляли исследуемую группу, а 50 — контрольную. Пациенты получали предоперационную дистанционную ЛТ суммарной очаговой дозой (СОД) 20 Гр на приема метронидазола в дозировке 5 г/м². По результатам исследования обнаружено увеличение частоты развития выраженного лечебного патоморфоза [43]. Полученный незначительный выигрыш от применения радиосенсибилизатора можно объяснить, во-первых, применением низких, суб-

токсических доз МЗ, недостаточных для достижения требуемой концентрации препарата в опухоли и развития радиосенсибилизирующего эффекта, во-вторых, применением неоптимальных схем ЛТ.

Помимо исследований радиосенсибилизирующей возможности нитроимидазолов, проведенных в СССР, в странах Западной Европы и США в 80-х годах также проведены масштабные испытания этих препаратов, в основном мизонидазола. Радиотерапевтической онкологической группой (RTOG) были проведены мультицентровые исследования эффективности применения мизонидазола с включением 2200 больных с опухолями различных локализаций. Только в 6 из 28 исследований получены умеренные положительные результаты. В 4 исследованиях получена тенденция к улучшению результатов лечения в сравнении с контрольными группами. Ухудшение результатов отмечено в 1 исследовании, а в 17 не обнаружено никаких преимуществ применения мизонидазола.

Следует также отметить, что основной проблемой в процессе испытаний была выраженная нейротоксичность препарата. Она проявлялась тошнотой, рвотой, периферическими сенсорными нарушениями, ототоксичностью, парезами и параличами. Отмечена дозозависимость нейротоксичности мизонидазола. У половины больных, получавших мизонидазол в дозе 1,5 г/м² и выше, отмечались признаки нейротоксичности. Учитывая весьма умеренный положительный эффект применения этого радиосенсибилизатора и выраженную токсичность лечения, этот метод радиомодификации, безусловно, не мог получить дальнейшего развития [38].

Подводя краткий итог вышесказанному, можно утверждать следующее:

- В эксперименте различные виды нитроимидазолов и МЗ в частности доказали свою эффективность в качестве радиомодификаторов в отношении действия на гипоксические клетки злокачественных опухолей.
- Выраженный радиосенсибилизирующий эффект наблюдается только при крупнофракционном облучении [35].
- Эффективность МЗ прямо пропорциональна размеру опухоли, концентрации препарата в опухоли и длительности экспозиции МЗ в опухоли [17].
- Минимальная концентрация МЗ, при которой проявляются его радиосенсибилизирующие свойства, составляет 150 мкг/г.
- При пероральном или комбинированных способах введения МЗ концентрация быстро достигает пикового значения и быстро снижается.
- Высокая концентрация МЗ в плазме крови сопровождается выраженной нейротоксичностью у 2/3 больных.
- Для купирования побочных симптомов применяются меры усиленного выведения МЗ из крови, что снижает концентрацию препарата в опухоли.

— При анализе отечественных исследований отмечена тенденция к усилению морфологических изменений и длительности торможения роста опухоли при сочетанном применении МЗ и ЛТ.

Опыт применения метронидазола в ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»

Отделение онкопроктологии ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» обладает собственным клиническим опытом применения МЗ в качестве радиосенсибилизатора в лечении больных раком прямой кишки. Одной из первых работ по клиническому применению МЗ в качестве радиомодификатора для усиления эффективности радиотерапии в программе комбинированного лечения местно-распространенного неоперабельного рака прямой кишки является исследование, проведенное З.Ш. Херхеулидзе (1982).

В исследование было включено 16 больных. Дистанционная ЛТ проведена в СОД 44 Гр за полный курс. Две первые и две последние фракции ЛТ применялись на фоне введения МЗ в дозе 5 г/м². МЗ вводился перорально натошак за 3 ч до начала ЛТ. С целью уменьшения токсического эффекта МЗ проводилась инфузионная терапия. По результатам исследования сделаны следующие выводы: несмотря на то, что у всех больных наблюдались токсические проявления в форме тошноты и рвоты, доза МЗ была минимальна, регрессия опухоли отмечена у 62 % больных, а годичная и двухгодичная выживаемость составила 89,3 и 47,6 % соответственно [44].

В дальнейшем, основываясь на экспериментальных данных [24, 45–47] по усилению радиопоражаемости опухоли в условиях совместного применения локальной сверхвысокочастотной (СВЧ) гипертермии и МЗ, А.И. Кожушковым [48] проведено клиническое изучение совместного применения МЗ и локальной СВЧ-гипертермии при ЛТ местно-распространенного рака прямой кишки. Обоснованием совместного применения 2 радиомодификаторов послужили данные об усилении процессов радиочувствительности и гибели гипоксических клеток опухоли в процессе ЛТ [38]. Дистанционную ЛТ проводили крупными фракциями до СОД 32 Гр, МЗ вводили перорально в дозе 6 г/м² за 4 ч до сеанса гипертермии с последующей ЛТ. Для уменьшения токсичности лечение сопровождалось противорвотной, десенсибилизирующей и инфузионной терапией.

Анализ проведенного исследования выявил наличие специфической токсичности МЗ разной степени выраженности у всех больных. Регрессия опухоли отмечена у 75 % больных, что обеспечило возможность выполнения хирургического этапа лечения. Частота локорегионарных рецидивов составила 13 %, 2-летняя выживаемость 80 %. Результаты данного исследования показали эффективность совместного использования ЭАС метронидазола в качестве радиосенсибилизатора

на фоне локальной гипертермии в процессе радиотерапии. Однако выраженная нейротоксичность, быстрая элиминация МЗ из опухоли значительно лимитировали применение в клинике этого метода [48]. В то же время для реализации всех свойств МЗ (радиосенсибилизации, хемосенсибилизации и прямого цитологического эффекта) необходимо обеспечить концентрацию ЭАС в опухоли не менее 180 мг/м² в течение не менее 6–8 ч [19], поскольку именно в этот период после облучения происходит восстановление потенциально летальных и сублетальных повреждений опухолевых клеток [2].

В 2004 г. в отделении проктологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» создана программа комплексного лечения рака прямой кишки, включавшая неоадьювантную ЛТ РОД 5 Гр, СОД 25 Гр, трехкратную внутриполостную СВЧ-гипертермию, локальное внутриректальное подведение ЭАС метронидазола в составе полимерной композиции на фоне приема капецитабина по 650 мг/м² 2 раза в сутки в течение 5 дней [49].

МЗ в данной полимерной композиции представлен в виде новой лечебной формы – гидрогеля на основе биополимера альгината натрия с вязкостью 2,63 Па • с с добавлением 2 % раствора ДМСО (универсальный транспортер), разработанной ООО «Текстильпрогресс» (патент РФ «Способ создания композиции для доставки лекарственного препарата в полости организма при заболеваниях») [50].

В состав полимерной композиции входит: 1) метронидазол сухое вещество в порошке, 2) альгинат натрия составляет основу композиции, тиксотропностью 75–98 % и является продуктом переработки бурых морских водорослей, представляющий собой блок-полимер Д-маннуровой и L-гиалуриновой кислот. Альгинат натрия, связывая МЗ во взвешенном состоянии, из которого осуществляется постоянная диффузия его в опухоль.

Альгинат натрия является основой разрешенных для клинического применения ректальных свечей альгинатола, обладающих противовоспалительным, репаративным, обезболивающим и гемостатическим действием, а 2 % раствор ДМСО способствует проникновению МЗ в ткани опухоли (универсальный транспортер). Реологические свойства полимерной композиции обеспечивают адресное поступление непосредственно к очагу поражения высокой концентрации МЗ и пролонгированному поступлению в опухоль, которое происходит за счет набухания и биодеструкции полимерной основы, определяемой как свойствами самого полимера, так и первоначальной вязкостью системы.

По результатам испытаний, проведенных ФГБУ «ВНИИИМТ» Росздравнадзора, были сделаны выводы, что материал гидрогелевый с альгинатом натрия, ДМСО и МЗ в предлагаемых концентрациях (6; 8 и 10 г/м²) по токсикологическим и санитарно-химическим

показателям отвечает требованиям, предъявляемым к медицинским изделиям, контактирующим с неповрежденной кожей и слизистыми (Токсикологическое заключение № 70–08 от 02.04.2008)

Для изучения динамики накопления МЗ в опухоли и окружающих ее нормальные тканях в отделении проктологии ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» было проведено исследование методом дифференциальной спектрофотометрии образцов кусочков тканей опухолей у 37 пациентов после различных видов хирургических вмешательств. Указанным методом определялась концентрация МЗ в образцах операционного материала опухолей прямой кишки, а также в биологических жидкостях — в крови и моче. Все исследования проводились на спектрофотометре Hewlett-Packard 8452A [49].

В день исследования пациентам назначалась очистительная клизма. Затем посредством шприца Жане и гибкого катетера, проведенного в прямую кишку проксимальнее опухоли, вводился гидрогель с МЗ общим объемом 200 мл. Непременным условием успешности процедуры является удовлетворительная континенция, обеспечивающая пребывание препарата в прямой кишке. Экспозиция препарата в прямой кишке составляла от 5 до 8 ч. Пациент все это время пребывал в горизонтальном положении, и для равномерного контакта радиосенсибилизирующей композиции с опухолью периодически переворачивался.

Учитывая кинетику препарата и данные о его высокой токсичности, непосредственно после введения полимерной композиции с МЗ в прямую кишку проводилась инфузионная терапия с форсированным диурезом, позволяющая основное количество МЗ, проникающего в кровь, выводить с мочой.

Спектрофотометрически было изучено 165 образцов тканей при концентрации МЗ в полимерной композиции из расчета 6 г/м², 8 г/м² и 10 г/м² на поверхность тела с различной экспозицией его в прямой кишке. Учитывая ангиогетерогенность опухоли и различную степень ее кровоснабжения, производили забор материала с 5 участков опухоли (3 с глубоких участков опухоли и 2 с поверхности) с последующей суммацией полученных результатов [51].

Как уже отмечалось выше, минимальная концентрация МЗ, необходимая для обеспечения радиосенсибилизирующих свойств опухоли, должна быть не ниже 150 мкг/г. При содержании МЗ 6; 8 и 10 г/м² поверхности тела в полимерной композиции во всех образцах тканей через 3 ч достигался радиосенсибилизирующий уровень МЗ в опухоли. Однако через 3 ч лишь при наличии в полимерной композиции МЗ из расчета 10 г/м² поверхности тела сохранялся радиосенсибилизирующий уровень МЗ в опухоли в течение 5 ч (рис. 3) [51].

Таким образом, проведенное исследование показало, что при содержании МЗ в полимерной композиции из расчета 10 г/м² поверхности тела радиосенсибилизирующий уровень его в опухоли сохраняется

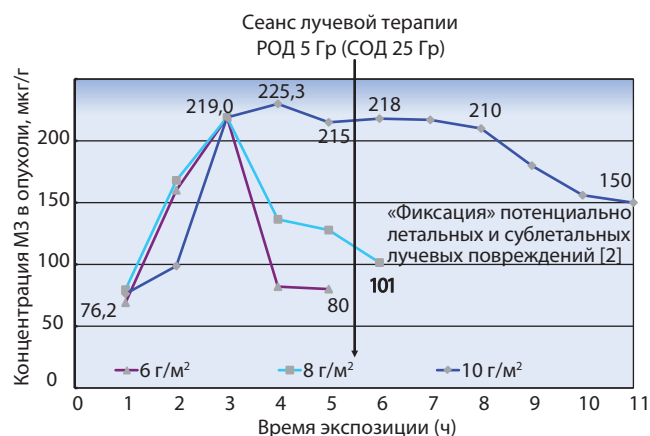


Рис. 3. Фармакодинамика МЗ в опухоли прямой кишки с учетом экспозиции и концентрации его в полимерной композиции

в течение 5 ч. Это позволяет реализовать основные механизмы действия МЗ (радиосенсибилизация, хемосенсибилизация, цитотоксичность и синергизм радиобиологических эффектов при совместном применении с СВЧ-гипертермией) и блокировать репарацию сублетальных и потенциально летальных лучевых повреждений опухолевых клеток [2].

Исходя из полученных данных, в ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» были созданы новые варианты комплексного лечения больных локализованным и местно-распространенным раком прямой кишки. В комплексном лечении больных локализованным раком прямой кишки наряду с 2 радиомодификаторами (локальной СВЧ-гипертермией и двукратным внутриректальным подведением к опухоли МЗ в дозе 10 г/м² в полимерной композиции) использован капецитабин в дозе 650 мг/м² 2 раза в сутки в течение недели с последующей операцией через 2–3 нед (патент РФ № 2 311 909 от 2005 г.) [52].

Данная программа комплексного лечения больных раком прямой кишки была начата в ФГБНУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина в 2004 г., и к настоящему времени мы располагаем анализом лечения 77 пациентов с медианой прослеженности 65,6 мес. Было показано, что данный вариант комплексного лечения обладает умеренным профилем токсичности и выраженным локальным контролем. Так, в исследуемой группе не отмечено локорегионарных рецидивов рака, а безрецидивная выживаемость составила на всю группу 81,7 %. Частота отдаленных метастазов диагностирована у 7 (9,1 %) пациентов, что диктует необходимость усиления цитотоксической лекарственной терапии (в последующих программах комплексного лечения доза капецитабина увеличена до 2 г/м²) [53].

При местно-распространенном неоперабельном раке прямой кишки создана новая программа комплексного лечения с разовой дозой ЛТ по 4 Гр до СОД 40 Гр с включением в программу лечения локальной СВЧ-гипертермии, внутриректального введения МЗ в составе полимерной композиции, ежедневного

приема капецитабина 850 мг/м² 2 раза в сутки и оксалиплатина 50 мг/м² раз в неделю (патент РФ 2414936 от 2011 г.) [54]. Продолжительность лечения составляла 22 дня. Данная программа лечения позволила увеличить число R0 резекций с 70 до 92,2 % за счет развития более чем у половины больных (у 57,7 %) лечебного патоморфоза III–IV степени и увеличить двухлетнюю безрецидивную выживаемость до 89,4 % [55].

Заключение

Таким образом, подводя итог представленных данных, можно констатировать, что применение МЗ в качестве радиомодификатора гипоксических клеток опухоли имеет хорошее теоретическое обоснование, а эффективность подтверждена рядом клинических исследований. Однако применение МЗ в сочетании с ЛТ не получило должного развития в клинической практике вследствие несовершенства технологии подведения препарата к опухоли и невозможности поддержания радиосенсибилизирующей концентрации в опухоли в течение длительного времени (5–6 ч) без превышения приемлемой токсичности.

Основой всех используемых схем лечения является пероральное применение препарата, когда МЗ попадает в ткань опухоли опосредованно через кровь, вызывая все характерные побочные эффекты. Меры, применяемые для детоксикации, приводят к снижению концентрации МЗ в крови и, в свою очередь, к снижению его концентрации в клетках опухоли и отсутствию значимого улучшения результатов лечения.

Другой подход к подведению радиосенсибилизирующей концентрации МЗ в опухоли (не менее 150 мкг/м²) был разработан в отделении проктоло-

гии ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» совместно с ООО «Текстильпрогресс» на основе внедрения в клиническую практику методики адресной доставки (*per rectum*) МЗ из расчета 10 г/м² в полимерной композиции с использованием гелевой транспортно-депонирующей системы [52, 53].

Созданная методика адресной доставки МЗ к опухоли прямой кишки с использованием гелевой транспортно-депонирующей системы (далее — полимерной композиции) позволяет поддерживать концентрацию МЗ на радиосенсибилизирующем уровне в течение 5 ч за счет пролонгированного поступления его в опухоль благодаря реологическим свойствам полимерной композиции.

Это дает возможность реализовать в комплексных программах лечения такие радиобиологические эффекты, как радиосенсибилизация, хемосенсибилизация, а при совместном применении МЗ с локальной СВЧ-гипертермией обеспечить синергизм процессов радиосенсибилизации и гибели гипоксических опухолевых клеток.

Эффективность созданных вариантов комплексного лечения была показана в проспективных нерандомизированных исследованиях. Достигнут существенный прогресс в обеспечении локального контроля при лечении операбельных и местно-распространенных форм рака прямой кишки. Доступность созданных методик, умеренный профиль токсичности, теоретическая обоснованность использования нескольких радиомодификаторов и результаты проведенного исследования дают основание предполагать перспективность данных программ комплексного лечения для улучшения результатов лечения больных раком прямой кишки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Терапевтическая радиология. Руководство для врачей под ред. А.Ф. Цыба, Ю.С. Мардынского. М., 2010. 552 с. [Therapeutic radiology. Manual for doctors. Under the ed. A.F. Tsyba, Y.S. Mardynskiy. M., 2010. 552 p. (In Russ.)].
2. Ярмоненко С.П., А.А. Вайнсон. Радиобиология человека и животных. М., 2004. 549 с. [Yarmonenko S.P., A.A. Vaynson. Bioradiology of humans and animals. M., 2004. 549 p. (In Russ.)].
3. Adams G.E., Chemical radiosensitization of hypoxic cells. Br Med Bull 1973;29(1): 48–53.
4. Chapman J.D., Reuvers A.P., Borsa J. Nitroheterocyclic drugs as selective radiosensitizers of hypoxic mammalian cells. Cancer Chemother Rep 1974;58:559–70.
5. Chapman J.D., Franko A.J., Sharplin J. A marker for hypoxic cells in tumours with potential clinic applicability. Brit J Cancer 1981;43(4):546–50.
6. Delchier J.C., Malfetheriner P., Thieroff-Ekerdt R. Use of a combination formulation of bismuth, metronidazole and tetracycline with omeprazole as a rescue therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. Aliment Pharmacol Ther 2014;40(2):171–7.
7. Падейская Е.Н. Препараты группы 5-нитроимидазола для лечения анаэробных и протозойных инфекций. Обзор литературы. Инфекции и антимикробная терапия 2000;2(4):110–6. [Padeyskaya E.N. Drugs of 5-nitroimidazole group for treatment of anaerobic and protozoal infections. Literature review. Infektsii i antimikrobnaya terapiya = Infections and antimicrobial therapy 2000;2(4):110–6 (In Russ.)].
8. Холодов Л.Е., Яковлев В.П. Клиническая фармакокинетика. М.: Медицина, 1985. С. 463. [Kholodov L.E., Yakovlev V.P. Clinical pharmacokinetics. M.: Meditsina, 1985. 463 pp.].
9. Falagas M.E., Walker A.M., Jick H. et al. Late incidence of cancer after metronidazole use: a matched metronidazole user/nonuser study. Clin Infect Dis 1998;26(2):384–8.
10. Anderson R.F., Patel K.B. Effect of lipophilicity of nitroimidazoles on radiosensitization of hypoxic bacterial cells in vitro. Br J Cancer 1979;39(6): 705–10.
11. Adams G.E., Asquith J.C., Watts E. Electron-affinic sensitizers for hypoxic cells irradiated in vitro and in vivo: current status. Advances in chemical radiosensitization. Vienna: IAEA, 1974. P. 1–12.
12. Эйдус Л.Х. Физико-химические основы радиобиологических процессов и защиты от излучений. М.: Атомиздат, 1979. С. 216.

- [Ëydus L.H. Physicochemical basis of radiobiological processes and radiation protection. M.: Atomizdat, 1979. P. 216 (In Russ.).]
13. Harrison L.B., Chadha M., Hill R.J. et al. Impact of tumor hypoxia and anemia on radiation therapy outcomes. *Oncologist* 2002;7:492–508.
14. Goldman P., Koch R.L., Chrystal E.J.T. Anaerobic metabolism of metronidazole and its consequences. In: *Radiation Sensitizers*. Ed. L. Brady. New York: Masson Publ, 1980. P. 225–231.
15. Sutherland E.M. Selective chemotherapy of non-cycling cells in an in vitro tumor model. *Cancer Res* 1974;34:3501–4.
16. Sridhar R., Koch C., Sutherland R. Cytotoxicity of two nitroimidazole radiosensitizers in an vitro tumor model. *Int J Radiat Oncology Biol Phys* 1976;1(11–12):1149–57.
17. Пелевина И.И., Воронина С.С., Каракулов Р.К. и др. Метронидазол, основные экспериментальные результаты, перспективы для клиники. *Медицинская радиология* 1984;29(2):10–20. [Pelevina I.I., Voronina S.S., Karakulov R.K. et al. Metronidazole, main experimental results, prospects for the clinic. *Meditinskaya radiologiya = Medical radiology* 1984;29(2):10–20 (In Russ.).]
18. Astor M., Hall E.J., Martin J. et al. Radiosensitizing and cytotoxic properties of ortho-substituted 4- and 5-nitroimidazoles: role of NPSH reactivity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982;8(3–4):409–13.
19. Biaglow J.E., Nygard O.F., Greenstock C.L. Redox reactions of anoxic radiosensitizers. *Radiat Res* 1974;(59):158.
20. Siemann D.W., Mulcahy R.T. Sensitization of cancer chemotherapeutic agents by nitroheterocyclics. *Biochem Pharmacol* 1986;35(1):111–5.
21. Rockwell S. Combination therapy with misonidazole and mitomycin C: lack of chemosensitization of EMT6 tumor cells in vivo or in vitro. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984;10(9):1631–4.
22. Fowler J.F. Eighth annual Juan del Regato lecture. Chemical modifiers of radiosensitivity – theory and reality: a review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;11(4):665–74.
23. Ярмоненко С.П. Моделирование в лучевой терапии. *Итоги науки и техники. Серия «Онкология»*. М., Медицина, 1987. С. 156–191. [Yarmonenko S.P. Simulation in radiation therapy. The results of science and technology. “Oncology” series. M.: Meditsina, 1987. Pp. 156–191 (In Russ.).]
24. Morgan J.E., Bleehen N.M. Interactions between misonidazole and hyperthermia in EMT6 spheroids. *Br J Cancer* 1981;34(6):810–8.
25. Urtasun R.C., Band P., Chapman J.D., Rabin H. Phase I study of high-dose metronidazole: A specific in vivo and in vitro radiosensitizers of hypoxic cells. *Radiology* 1975;117:129–33.
26. Urtasun R.C., Sturmwind J., Rabin H. et al. Letter: “High-dose” metronidazole: a preliminary pharmacological study prior to its investigational use in clinical radiotherapy trials. *Brit J Radiol* 1974;47(2):297–9.
27. Chapman J.D., Reuvers A.P., Borsa J. Nitroheterocyclic drugs as selective radiosensitizers of hypoxic mammalian cells. *Cancer Chemother Rep* 1974;58:559–70.
28. Pettersen E.O. Toxic and radiosensitizing effect of the 2-nitroimidazole misonidazole (Ro-01-0582) on murine CFU in vivo. *Brit J Cancer Suppl* 1978;3:107–10.
29. La-Russo N.F., Tomasz M., Muller M., Lipman R. Interaction of metronidazole with nucleic acids in vitro. *J Molec Pharmacol* 1977;13(5):872–82.
30. Karim A.B. Prolonged metronidazole administration with protracted radiotherapy: a pilot study on response of advanced tumours. *Brit J Cancer Suppl* 1978;37(3):299–301.
31. Саркисян Ю.Х., Антонова А.М., Воронина С.С. и др. Опыт использования трихопола в комплексной лучевой терапии рака прямой кишки. *Медицинская радиология* 1981;8:7–11. [Sarkisyan Y.K., Antonova A.M., Voronina S.S. et al. Experience with trichopolium application in complex radiation therapy for rectal cancer. *Meditinskaya radiologiya = Medical radiology* 1981;8:7–11 (In Russ.).]
32. Абдельатиф М.С. Комбинированное и лучевое лечение больных раком прямой кишки с применением интенсивного облучения и радиосенсибилизатора метронидазола. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Киев, 1982. [Abdellatif M.S. Combined and radiation therapy of patients with rectal cancer with application of intense radiation and radiosensitizer of metronidazole. Abstract. Thesis ... Ph. D. med. Kiev, 1982 (In Russ.).]
33. Байсоголов Г.Д., Бердов Б.А., Конопляников А.Г., Голдобенко Г.В. Непосредственные результаты лучевого и комбинированного лечения больных со злокачественными опухолями с использованием метронидазола. *Медицинская радиология* 1983;2:7–12. [Baysogolov G.D., Berdov B.A., Konoplyanikov A.G., Goldobenko G.V. The immediate results of radiation and combined treatment of patients with malignant tumors with application of metronidazole. *Meditinskaya radiologiya = Medical radiology* 1983;2:7–12 (In Russ.).]
34. Зельвин Б.М., Поляков П.Ю., Зимина Е.С. и др. Фармакокинетика и действие на организм метронидазола при использовании его в качестве радиосенсибилизатора. *Медицинская радиология* 1984;38–44. [Zelvin B.M., Polyakov P.Y., Zimina E.S. et al. Pharmacokinetics and effects of metronidazole on the body when used as a radiosensitizer. *Meditinskaya radiologiya = Medical radiology* 1984;38–44 (In Russ.).]
35. Дарьялова С.Л., Поляков П.Ю., Киселева Е.С. и др. Метронидазол при лучевом лечении злокачественных новообразований. *Медицинская радиология* 1986;7:6–13. [Daryalova S.L., Polyakov P.Y., Kiseleva E.S. et al. Metronidazole in radiation therapy of malignant tumors. *Meditinskaya radiologiya = Medical radiology* 1986;7:6–13 (In Russ.).]
36. Ludwig E., Csiba A., Magyar T. Age-associated pharmacokinetic changes of metronidazole. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1983;21(2):87–91.
37. Workman P. Pharmacokinetics of hypoxic cell radiosensitizers: a review. *Cancer Clin Trials* 1980;3(3):237–51.
38. Конопляников А.Г., Успенский В.А. Использование электронакцепторных соединений в схемах лучевого и лекарственного лечения больных со злокачественными новообразованиями. *Медицина и здравоохранение, серия «Онкология»*, вып. 2. М., 1988. 54 с. [Konoplyannikov A.G., Uspensky V.A. Use of electron acceptor compounds in the schemes of radiation and drug therapy of patients with malignant tumors. *Medicine and healthcare, “Oncology” series*, vol. 2. M., 1988. 54 p. (In Russ.).]
39. Байсоголов Г.Д., Бердов Б.А., Конопляников А.Г. Непосредственные результаты лучевого и комбинированного лечения больных со злокачественными опухолями с использованием метронидазола. *Медицинская радиология* 1983;28(2):7–12. [Baysogolov G.D., Berdov B.A., Konoplyannikov A.G. The immediate results of radiation and combined therapies of patients with malignant tumors with application of metronidazole. *Meditinskaya radiologiya = Medical radiology* 1983;28(2):7–12 (In Russ.).]
40. Urtasun R.C., Tanasichuk H., Fulton D. et al. High dose misonidazole with dexamethasone rescue: a possible approach to circumvent neurotoxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982;8(3–4):365–9.
41. Сальников Л.В., Мезенцев А.И., Барыбин А.С. Динамика содержания метронидазола в первичных опухолях после его аппликации в димексиде. *Радиомодификаторы в лучевой терапии опухолей*. Обнинск, 1985. С. 20–21. [Salnikov L.V., Mezencev A.I., Barybin A.S. Dynamics of metronidazole content in transplantable tumors after its application in dimexidum. *Radiomodifiers in radiation therapy of tumors*. Obninsk, 1985. Pp. 20–21 (In Russ.).]
42. Moulder J.E., Lo P.S., Fischer J.J. Effect of combined metronidazole and DMSO on tumor control and skin tolerance in the rat. *Br J Cancer Suppl* 1978;(3):216–9.
43. Кузин А.М., Цыб А.Ф., Ярмоненко С.П. Теоретические основы использования некоторых модифицирующих агентов при лучевой терапии злокачественных новообразований (программа «Модификатор»). *Радиобиология* 1981;21(5):744–51. [Kuzin A.M., Tsyb A.F., Yarmonenko S.P. Theoretical foundations of the use of certain modifying agents in radiation therapy

- of malignant tumors (the program "Modifier"). Radiobiologiya = Bioradiology 1981;21(5):744–51 (In Russ.).
44. Голдобенко Г.В., Кныш В.И., Кондратьева А.П. и др. Лучевое лечение местно-распространенного рака прямой кишки с использованием радиосенсибилизатора — метронидазола. В кн.: Радиомодификаторы в лучевой терапии опухолей. Обнинск, 1982. С. 27–28. [Goldobenko G.V., Knysh V.I., Kondratieva A.P. et al. Radiation therapy for locally advanced rectal cancer with the use of radiosensitizer — metronidazole. In the book: Radiomodifiers in radiation therapy of tumors. Obninsk, 1982. Pp. 27–28 (In Russ.).]
45. Overgaard J. Effect of misonidazole and hyperthermia on the radiosensitivity of a C3H mouse mammary carcinoma and its surrounding normal tissue. Br J Cancer 1980;41(1):10–21.
46. Honess D.J., Workman P., Morgan J.E., Bleehen N.M. Effects of local hyperthermia on the pharmacokinetics of misonidazole in the anaesthetized mouse. Br J Cancer 1980;41(4):529–40.
47. Stone H.B. Enhancement of local tumour control by misonidazole and hyperthermia. Br J Cancer 1978;3:178–83.
48. Кожушков А.И. Лучевое и комбинированное лечение местно-распространенных форм рака прямой кишки в условиях полирадиомодификации. М., 1988. С. 26–30. 48. [Kozhushkov A.I. Radiation and combined therapy of locally advanced rectal cancer in a poliradiomodification. М., 1988. Pp. 26–30 (In Russ.).]
49. Барсуков Ю.А. Комбинированное и комплексное лечение больных раком прямой кишки. М., 2011. 96 с. [Barsukov Yu.A. Combined and complex treatment of patients with rectal cancer. М., 2011. 96 p. (In Russ.).]
50. Патент РФ № 2352359 «Способ создания композиции для доставки лекарственного препарата в полости организма при заболеваниях». 2007 г. [Patent RF No. 2352359 "A method of creating a composition for drug delivery to the cavity of the body in diseases" 2007 (In Russ.).]
51. Барсуков Ю.А., Ткачев С.И., Николаев А.В. и др. Лечение рака прямой кишки с использованием нескольких радиомодификаторов при предоперационной лучевой терапии. Медицинская радиология и радиационная безопасность 2008;53(2):25–30. [Barsukov Y.A., Tkachev S.I., Nikolaev A.V. et al. Treatment of colorectal cancer using several radiomodifiers in preoperative radiotherapy. Meditsinskaya radiologiya i radiatsionnaya besopasnost' = Medical radiology and radiation safety 2008;53(2):25–30 (In Russ.).]
52. Патент РФ № 2311909 «Способ лечения рака прямой кишки». 2005 г. [Patent RF No. 2311909 "Treatment mode of colorectal cancer" 2005 (In Russ.).]
53. Барсуков Ю.А., Кузьмичев Ю.А., Ткачев С.И. и др. Комплексное лечение больных раком прямой кишки с использованием неoadъювантной термохимиолучевой терапии. Онкологическая колопроктология 2014;3:23–8. [Barsukov Y.A., Kuzmichev Y.A., Tkachev S.I. et al. Complex treatment of patients with rectal cancer with the use of neoadjuvant thermochemoradiological therapy. Onkologicheskaya koloproktologiya = Cancer Coloproctology 2014;3:23–8 (In Russ.).]
54. Патент РФ № 2414936 «Способ лечения рака прямой кишки». 2011 г. [Patent RF No. 2414936 "Treatment mode of colorectal cancer" 2011 (In Russ.).]
55. Гордеев С.С. Варианты неoadъювантной химиолучевой терапии больных местно-распространенным раком прямой кишки. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2013. 26 с. [Gordeev S.S. Options of neoadjuvant chemoradiotherapy of patients with locally advanced rectal cancer. Abstract. Thesis ... Ph. D. med. M., 2013. 26 p. (In Russ.).]

Эндоскопические технологии в лечении раннего рака прямой кишки

Д.В. Самсонов, А.М. Карачун, О.Б. Ткаченко

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России;
197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

Контакты: Алексей Михайлович Карачун dr.a.karachun@gmail.com

Резекционное вмешательство с выполнением тотальной мезоректумэктомии в настоящее время является «золотым стандартом» хирургического лечения рака прямой кишки. Однако современное развитие эндоскопических технологий позволило реализовать преимущества малоинвазивной хирургии в лечении раннего рака: уменьшить частоту послеоперационных осложнений и летальности, улучшить функциональные результаты и качество жизни пациентов. Онкологическая безопасность такого подхода все еще вызывает серьезные сомнения, обусловленные отсутствием лимфодиссекции. Эндоскопические операции при раке прямой кишки активно и широко внедряются в повседневную практику, но относительно небольшой опыт их выполнения пока не позволил включить данную программу в национальные стандарты оказания медицинской помощи онкологическим больным.

Ключевые слова: рак прямой кишки, эндоскопическая подслизистая диссекция, трансанальная эндоскопическая хирургия, трансанальная эндоскопическая операция

DOI: 10.17650/2220-3478-2015-1-20-25

Endoscopic technologies in early rectal cancer treatment

D. V. Samsonov, A. M. Karachun, O. B. Tkachenko

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

Total mesorectal excision is the “golden standard” of surgical treatment for rectal cancer. Development of endoscopic technologies allowed to implement the benefits of minimally invasive surgery in early rectal cancer treatment, decrease morbidity and mortality, improve functional outcome and quality of life. Oncological safety of this method is still a subject for discussion due to lack of lymph node harvest. Endoscopic operations for early rectal cancer are being actively implemented in daily practice, but lack of experience does not allow to include this method in national clinical practice guidelines.

Key words: rectal cancer, endoscopic submucosal dissection, transanal endoscopic microsurgery, transanal endoscopic operation

Введение

Ранняя диагностика и хирургическое лечение рака прямой кишки — важнейшие факторы улучшения прогноза данного заболевания. Эндоскопические операции при раннем колоректальном раке являются альтернативой открытым и лапароскопическим абдоминальным вмешательствам, обладая при этом рядом неоспоримых преимуществ.

Малоинвазивные технологии позволяют удалять ранние злокачественные опухоли, сводя к минимуму травматичность оперативного лечения. Вмешательства выполняются через естественное отверстие (задний проход) без нарушения целостности кожных покровов, являются органосохраняющими, могут производиться под местной анестезией или без анестезиологического пособия, не требуют формирования превентивной стомы, позволяют существенно снизить риск послеоперационных осложнений, включая несостоятельность швов анастомоза, мочевыделительную и поло-

вую дисфункцию, анальную инконтиненцию, значительно уменьшают период послеоперационной реабилитации пациентов. Кроме того, в пользу эндоскопических операций говорит тот факт, что развитие местного рецидива описано и после выполнения тотальной мезоректумэктомии при раке T1N0 [1].

Подслизистая инвазия является одним из наиболее значимых прогностических параметров, определяющих риск лимфогенного метастазирования и развития местного рецидива [2]. Инвазия рака прямой кишки в подслизистый слой классифицируется UICC (Union for International Cancer Control) как T1. В 1995 г. R. Kikuchi et al. [3] предложена классификация, устанавливающая 3 степени подслизистой (submucosal — sm) инвазии: sm1 (поражение верхней трети подслизистого слоя), sm2 (инфильтрация двух третей подслизистого слоя) и sm3 (прорастание опухолью всей толщи подслизистого слоя). Частота регионарного метастазирования при инвазии sm1 невысока (0–3 %), но воз-

растает до 15 % и 25 % при sm2–3 и T2-опухолях соответственно [2, 4]. В Японии подслизистое распространение также классифицируется в зависимости от количественной оценки глубины прорастания опухоли: sm-slight (sm-s < 1000 мкм) и sm-massive (sm-m ≥ 1000 мкм) [5]. Глубине инвазии sm-s соответствуют sm1 опухоли, а sm-m — sm2 и sm3. В японском мультицентровом исследовании [6] частота поражения лимфатических узлов при sm-s опухолях составила 0 %, а при sm-m — достигла 12,5 %. Эти классификации чрезвычайно важны, так как определяют риск поражения регионарных лимфатических узлов, а, следовательно, обуславливают различную стратегию лечения.

Показанием к выполнению эндоскопических операций является ранний рак прямой кишки с возможной инвазией в подслизистую основу и минимальным риском регионарного метастазирования (sm1, sm-s). Глубину распространения опухоли невозможно достоверно оценить при ее биопсии. Такие условия предъявляют особые требования к методам предоперационной визуализации. Существуют косвенные хромоэндоскопические признаки подслизистой инвазии, однако получить более полную информацию стало возможно после широкого распространения эндосонографии прямой кишки и магнитно-резонансной томографии малого таза [7, 8], хотя и эти методы не обладают абсолютной точностью [9].

Кроме выраженной подслизистой инвазии, в настоящее время противопоказаниями к эндоскопическому удалению рака прямой кишки рассматривают низкие (G3–4) степени дифференцировки опухоли, наличие лимфатической (L1) или венозной (V1) инвазии [2, 10]. Однако современные методы диагностики не позволяют до начала лечения исключить ангиолимфатическую инвазию. Если при гистологическом исследовании операционного материала обнаруживаются неблагоприятные гистопатологические характеристики опухоли, глубина инвазии превышает 1000 мкм, либо статус края резекции опухоли расценен как положительный (хирургический клиренс < 1 мм), большинство специалистов рекомендуют безотлагательное выполнение радикальной полостной операции с полноценной лимфодиссекцией [11]. Подобная хирургическая тактика в 2010 г. была утверждена Японским обществом изучения колоректального рака (Japan Society for Cancer of the Colon and Rectum — JSCCR) [5].

Эндоскопическая диссекция. Еще с 50-х годов прошлого века начала разрабатываться техника эндоскопической полипэктомии, которая окончательно сформировалась в 1970-х годах [12]. Около 20 лет назад была внедрена методика эндоскопической резекции слизистой оболочки (endoscopic mucosal resection — EMR), которая и сейчас используется для удаления неинвазивного рака прямой кишки (Tis). Однако EMR не по-

зволяет моноблочно удалять опухоли, протяженность которых превышает 20 мм [13]. Фрагментарное удаление препятствует достоверной патоморфологической оценке края резекции. Кроме того, в случае злокачественного процесса подобная техника увеличивает риск нерадикальности вмешательства [14].

В связи с этим в Японии была разработана методика эндоскопической диссекции в подслизистом слое (endoscopic submucosal dissection, ESD). Впервые подслизистая диссекция для удаления опухоли прямой кишки была выполнена в 1999 г. Н. Yamamoto [15].

ESD обеспечивает удаление единым блоком пораженной слизистой оболочки и части подслизистой основы кишечной стенки. На начальном этапе внедрения в практику указанный метод сопровождался техническими трудностями и большим количеством осложнений, что постепенно удалось во многом преодолеть с накоплением опыта и отработкой методики данного вмешательства [16, 17]. Как показал ретроспективный анализ [18], частота осложнений ESD уменьшается в среднем после 40 выполненных операций. Подслизистая диссекция в толстой кишке характеризуется повышенным риском перфорации стенки органа, так как эта стенка здесь тоньше, а стабилизация эндоскопа технически более сложна, чем в желудке или пищеводе [17]. Поэтому стратегия применения ESD при колоректальном раке существенно различается в отдельных медицинских центрах даже в пределах Японии. Методика ESD предъявляет высокие требования к мастерству эндоскописта, что в настоящее время существенно ограничивает ее применение [11]. Даже в Японии пока отсутствует стандартизированная программа обучения технике эндоскопической подслизистой диссекции.

В 2008 г. выполнение ESD при подслизистом раке было рекомендовано японской рабочей группой по стандартизации внедрения колоректальной ESD (Colorectal ESD Standardization Implementation Working Group) [19]. Тем не менее изданное в 2010 г. руководство JSCCR [5] при раке прямой кишки T1 протяженностью опухоли более 20 мм изначально рекомендует осуществление резекции кишки из-за возрастающих технических трудностей, обуславливающих риск перфорации кишечной стенки. Пока ESD почти повсеместно не включена в национальные стандарты оказания медицинской помощи больным раком прямой кишки, за исключением Японии, где данная операция вошла в перечень услуг, обеспечивающихся медицинским страхованием, только с апреля 2012 г.

Проведенное JSCCR проспективное многоцентровое исследование [17], включавшее 1845 пациентов, показало, что при протяженности опухоли прямой кишки не более 20 мм EMR позволила моноблочно удалить ее только в 56,9 % случаев, тогда как при ESR этот показатель достигал 93 % даже при опухолях, превышающих 40 мм. Выполнение ESR оказалось

достоверно более длительным (96 ± 69 мин против 18 ± 23 мин). Частота перфорации кишки и отсроченного кровотечения после EMR и ESR достоверно не отличались (0,8 % и 1,6 % против 2,0 % и 2,2 % соответственно).

В другом проспективном мультицентровом исследовании [20] частота моноблочного удаления опухоли при ESR составила 88 %. Частота перфорации кишки достигла 4,9 %, а послеоперационного кровотечения — 1,5 %. Полостные вмешательства по поводу развившихся осложнений выполнены лишь в 0,5 % случаев. Длительность процедуры достигла 116 ± 88 мин.

В одноцентровых исследованиях уровень моноблочного удаления опухоли при ESR колеблется от 71 до 98,1 %, частота перфорации кишки — от 2,3 до 8,3 % [16].

В случаях, когда патоморфологическое исследование определило резекцию как радикальную, частота местного рецидива после ESR оказалась значимо ниже, чем после EMR (0–4,9 % против 10–23,5 % соответственно) [14, 19, 21]. Применение аргонно-плазменной коагуляции ложа опухоли после EMR не позволило снизить частоту местного рецидива [11].

В отдельных публикациях [14, 16] указывается допустимость ESD при протяженных опухолях с распространением на анальный канал и при наличии резидуальной опухоли после выполненной EMR.

Предрасполагающими факторами к перфорации прямой кишки при ESD являются малая толщина и невысокая прочность кишечной стенки, фиброз в подслизистом слое, малая маневренность эндоскопа. Однако согласно публикациям японских авторов [20, 22] данное осложнение требует выполнения экстренной операции не более чем в 9,1–9,3 % случаев. Возможность закрытия дефекта кишечной стенки гемоклипсами и отсутствие разлитого перитонита являются критериями для консервативного ведения таких пациентов.

S. Kiriya et al. [23] был осуществлен ретроспективный анализ результатов 292 лапароскопически-ассистированных операций и 297 эндоскопических подслизистых диссекций, произведенных больным ранним раком прямой кишки. Средняя продолжительность лапароскопических вмешательств достигла 206 мин. Послеоперационные осложнения наблюдались у 12,7 % пациентов данной группы (в 31 случае имела место раневая инфекция, в 2 — абсцессы полости малого таза, в 3 — несостоятельность швов анастомоза и в 1 — кишечное кровотечение из линии швов анастомоза). В 93 % случаев вмешательство сопровождалось формированием превентивной стомы. Средняя продолжительность ESD составила 106 мин. Уровни моноблочной и радикальной резекций достигли 87 и 80 % соответственно. Частота осложнений эндоскопических вмешательств не превысила 6,4 % (в 14 случаях перфорирована кишечная стенка, в 5 — развилось

послеоперационное кровотечение). Все осложнения ESD были устранены эндоскопически, за исключением одного случая перфорации прямой кишки, потребовавшего экстренной полостной операции. Таким образом, авторы сделали вывод, что при минимальном риске регионарного метастазирования ESD обеспечивает достаточный уровень моноблочного и радикального удаления ранней опухоли, являясь более безопасным методом, чем лапароскопические вмешательства.

Трансанальная эндоскопическая микрохирургия. В начале 1980-х годов профессор G. Buess с командой единомышленников [24], совместив эндоскопические и малоинвазивные хирургические технологии, положили начало новому направлению — трансанальной эндоскопической микрохирургии (transanal endoscopic microsurgery — TEM). В сотрудничестве с Richard Wolf Company (Германия) был разработан соответствующий инструментарий для трансанальных эндоскопических вмешательств, которые вошли в клиническую практику с 1983 г. и получили в последнее десятилетие широкое международное распространение.

Первоначально TEM рассматривалась как паллиативный метод лечения инвазивных опухолей прямой кишки у больных, не подлежащих радикальному хирургическому лечению по причине распространенности процесса или в связи с тяжелой сопутствующей соматической патологией. Однако с ростом опыта выполнения TEM она стала использоваться для лечения ранних форм рака прямой кишки [25].

В то время как трансанальное иссечение опухоли с использованием различных ретракторов характеризуется высоким риском местного рецидива даже при раннем раке, особенно при локализации опухоли в проксимальных отделах прямой кишки [26], TEM позволяет значительно снизить этот показатель благодаря возможности достаточно точно определить границы резекции вследствие хорошей визуализации операционного поля. Кроме того, возможность моноблочного иссечения всей толщи стенки кишки позволяет более достоверно стадировать заболевание и произвести патоморфологическую оценку края резекции [4].

Инструментарий для TEM включает операционный проктоскоп, стереоскоп, набор хирургических инструментов специально разработанного дизайна, а также эндохирургический блок. Проктоскоп длиной 12 или 20 см и около 4 см в диаметре содержит 4 порта, крепится к операционному столу. Хирург визуализирует операционное поле посредством бинокулярной стереоскопической оптики, обеспечивающей трехмерное изображение просвета прямой кишки с шестикратным его увеличением. Предусмотрена возможность передачи изображения на экран монитора. Эндохирургический блок обеспечивает подачу воды и аспирацию жидкости, оснащен инсуффлятором и источником света.

Одной из причин, сдерживающих распространение ТЕМ, является высокая стоимость надлежащей аппаратуры и инструментария [27]. Разработанный компанией Karl Storz GmbH под брендом ТЕО® (Transanal Endoscopic Operation) эндоскопический хирургический набор был адаптирован для использования стандартных лапароскопических инструментов и видеоаппаратуры, удешевив методику и став в последнее десятилетие одной из наиболее популярных модификаций ТЕМ.

Для ТЕМ характерен тот же спектр осложнений, что и для ESD: наиболее частыми являются кишечное кровотечение и перфорация стенки кишки с проникновением инструмента в брюшную полость. Общая частота осложнений, по данным разных авторов [11, 28, 29], колеблется от 6 до 31 %, интраоперационная перфорация прямой кишки с проникновением в брюшную полость встречается в 0–9 % случаев, послеоперационное кровотечение – в 1–13 %. Кроме того, описаны несостоятельность кишечных швов, параректальный абсцесс, стеноз просвета прямой кишки. Лишь у единичных пациентов осложнения ТЕМ требуют выполнения полостных вмешательств, а достоверного увеличения сроков госпитализации при осложненном течении не наблюдается [30].

В ряде проспективных рандомизированных исследований [31, 32] достоверных различий в частоте послеоперационных осложнений между ТЕМ и полостными вмешательствами не наблюдалось либо их частота была значимо ниже после эндоскопических микрохирургических операций. Опубликованный в 2011 г. метаанализ [33] показал, что частота осложнений после выполнения ТЕМ была достоверно ниже, чем после полостных вмешательств при раке T1 (8,2 против 47,2 %). Послеоперационной летальности после ТЕМ зарегистрировано не было, тогда как после традиционных операций она достигла 3,7 %. Пятилетняя выживаемость в обеих группах достоверно не различалась: 80,1 % после эндоскопических вмешательств, 81,0 % – после полостных.

ТЕМ, в сравнении с полостными операциями, характеризуется значимо меньшими продолжительностью вмешательства, объемом интраоперационной кровопотери, длительностью госпитализации, потребностью в послеоперационной анальгезии [32].

Трансанальная эндоскопическая микрохирургия в качестве исчерпывающего радикального метода лечения применима только в отношении раннего рака T1N0. По данным литературы [4, 11, 28, 32, 33], частота местного рецидивирования для T1 опухолей после выполнения ТЕМ колеблется от 0 до 18 %. Такой широкий спектр значений указанного показателя обусловлен существенными различиями протоколов проводимых исследований, неоднородностью критериев включения, отсутствием дифференцировки рака

прямой кишки на опухоли с благоприятными и неблагоприятными прогностическими признаками. Как показало исследование T. Borschitz et al. [10], частота местного рецидива после ТЕМ-удаления опухолей прямой кишки с низкой степенью дифференцировки либо наличием ангиолимфатической инвазии достигла 39 %, в то время как этот же показатель не превышал 6 % при отсутствии указанных неблагоприятных признаков. Однако срочная полостная операция снижала риск рецидива до 6 % у больных с плохими прогностическими факторами. Диаметр опухоли, превышающий 4 см, иногда также рассматривается в качестве фактора риска развития местного рецидива, что обосновывается увеличением частоты позитивного статуса края резекции [4]. Однако пораженный край резекции при выполнении полностенных иссечений встречается с частотой, не превышающей 2 % даже при крупных опухолях [2].

Обсуждение

Таким образом, эндоскопическая подслизистая диссекция и трансанальная эндоскопическая микрохирургия характеризуются одинаковыми показаниями и осложнениями. Какой из методов предпочтителен при раннем раке прямой кишки? К плюсам ТЕМ относят удобство осуществления манипуляций, возможность выполнения процедуры под спинальной анестезией. Кроме того, полностенное иссечение опухоли прямой кишки сопровождается локальным иссечением мезоректальной клетчатки, что позволяет произвести гистологическую оценку статуса прилежащих к месту резекции регионарных лимфатических узлов. Минусы ТЕМ – высокая стоимость инструментария, необходимость длительного обучения персонала. Достоинствами ESD являются использование стандартных эндоскопов, меньшая стоимость оборудования, возможность выполнения вмешательств без анестезии, недостатками – высокие требования к подготовке специалистов, трудности при манипуляции с тканями, что повышает риск перфорации кишки и кишечного кровотечения.

В 2014 г. опубликованы данные метаанализа [34], сравнившего результаты лечения 2077 пациентов, которым удаление опухолей прямой кишки производилось посредством ESD либо ТЕМ. У пациентов после выполнения ТЕМ оказались достоверно выше частота моноклоного удаления опухоли (98,7 против 87,8 %) и частота R0-резекции (88,5 против 74,6 %). Уровень послеоперационных осложнений не имел статистически значимых различий после ESD и ТЕМ (8,0 и 8,4 % соответственно). Потребность в выполнении последующего полостного вмешательства, обусловленная либо осложнениями, либо нерадикальным удалением опухоли, оказалась достоверно выше после выполнения ESD (8,4 против 1,8 %). В то же время частота развития местного

рецидива после ESD был ниже (2,6 против 5,2 %), хотя различия оказались статистически незначимы. Авторы сделали вывод о преимуществе выполнения ТЕМ с полностенным иссечением опухолей прямой кишки.

Заключение

К достоинствам эндоскопических хирургических методов лечения раннего рака прямой кишки относятся уменьшение частоты послеоперационных осложнений, сокращение сроков госпитализации и реабилитации пациентов, хорошие функциональные результаты.

Описанные выше методики эндоскопического лечения раннего рака прямой кишки получили наиболее широкое распространение, но не являются единственными, активно внедряются их различные модификации. Недавно разработана техника робот-ассистированной эндоскопической диссекции (robot-assisted endoscopic submucosal dissection, robot for endoscopic dissection – RED).

В настоящее время активно изучается безопасность и эффективность комплексного лечения инвазивного Т2 рака прямой кишки, включающего неоадьювантную химиолучевую терапию с последующим выполнением ТЕМ [35, 36].

Трудности в достижении оптимального баланса между достаточно глубоким моноблочным иссечением опухоли и уровнем послеоперационных осложнений, высокая стоимость оборудования и необходимость длительного обучения медицинского персонала в настоящее время существенно ограничивают применение данных методов. Кроме того, результаты их пока изучены недостаточно. Так, отсутствуют мультицентровые проспективные исследования отдаленных результатов подслизистой диссекции при раке прямой кишки, а также рандомизированные исследования, сравнивающие результаты полостных вмешательств и ESD.

Таким образом, эндоскопические хирургические технологии являются перспективным направлением лечения раннего рака прямой кишки и требуют дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Peeters K.C., Marijnen C.A., Nagtegaal I.D. et al. Dutch Colorectal Cancer Group. The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. *Ann Surg* 2007;246(5):693–701.
2. Morino M., Allaix M.E., Caldart M. et al. Risk factors for recurrence after transanal endoscopic microsurgery for rectal malignant neoplasm. *Surg Endosc* 2011;25(11):3683–90.
3. Kikuchi R., Takano M., Takagi K. et al. Management of early invasive colorectal cancer. Risk of recurrence and clinical guidelines. *Dis Colon Rectum* 1995;38(12):1286–95.
4. Morino M., Allaix M.E. Transanal endoscopic microsurgery: what indications in 2013? *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2013;1(2):75–84.
5. Watanabe T., Itabashi M., Shimada Y. et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2010 for the treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol* 2012;17(1):1–29.
6. Kitajima K., Fujimori T., Fujii S. et al. Correlations between lymph node metastasis and depth of submucosal invasion in submucosal invasive colorectal carcinoma: a Japanese collaborative study. *J Gastroenterol* 2004;39(6):534–43.
7. Bianchi P., Ceriani C., Palmisano A. et al. A prospective comparison of endorectal ultrasound and pelvic magnetic resonance in the preoperative staging of rectal cancer. *Ann Ital Chir* 2006;77(1):41–6.
8. Meyenberger C., Huch Böni R.A., Bertschinger P. et al. Endoscopic ultrasound and endorectal magnetic resonance imaging: a prospective, comparative study for preoperative staging and follow-up of rectal cancer. *Endoscopy* 1995;27(7):469–79.
9. Doornebosch P.G., Bronkhorst P.J., Hop W.C. et al. The role of endorectal ultrasound in therapeutic decision-making for local vs. transabdominal resection of rectal tumors. *Dis Colon Rectum* 2008;51(1):38–42.
10. Borschitz T., Heintz A., Junginger T. The influence of histopathologic criteria on the long-term prognosis of locally excised pT1 rectal carcinomas: results of local excision (transanal endoscopic microsurgery) and immediate reoperation. *Dis Colon Rectum* 2006;49(10):1492–506.
11. Hotta K., Saito Y., Matsuda T. et al. Local recurrence and surveillance after endoscopic resection of large colorectal tumors. *Dig Endosc* 2010;22(1):63–8.
12. Sharon K.Z.L., Yamamoto H., Charles T.B.S. Evolution and strategy of endoscopic treatment for colorectal tumours. *Colonoscopy and colorectal cancer screening – future directions*. Rijeka: InTech, 2013. Ch. 4. P. 95–121.
13. Tanaka S., Haruma K., Oka S. et al. Clinicopathologic features and endoscopic treatment of superficially spreading colorectal neoplasms larger than 20 mm. *Gastrointest* 2001;54(1):62–6.
14. Hotta K., Fujii T., Saito Y., Matsuda T. Local recurrence after endoscopic resection of colorectal tumors. *Int J Colorectal Dis* 2009;24(2):225–30.
15. Yamamoto H., Koiwai H., Yube T. et al. A successful single-step endoscopic resection of a 40 millimeter flat-elevated tumor in the rectum: endoscopic mucosal resection using sodium hyaluronate. *Gastrointest Endosc* 1999;50(5):701–4.
16. Hotta K., Yamaguchi Y., Saito Y. et al. Current opinions for endoscopic submucosal dissection for colorectal tumors from our experiences: indications, technical aspects and complications. *Dig Endosc* 2012;24(1):110–6.
17. Nakajima T., Saito Y., Tanaka S. et al. Current status of endoscopic resection strategy for large, early colorectal neoplasia in Japan. *Surg Endosc* 2013;27(9):3262–70.
18. Hotta K., Oyama T., Shinohara T. et al. Learning curve for endoscopic submucosal dissection of large colorectal tumors. *Dig Endosc* 2010;22(4):302–6.
19. Tanaka Y., Tamegai S., Tsuda Y. et al. Multicenter questionnaire survey on the current situation of colorectal endoscopic submucosal dissection in Japan. *Dig Endosc* 2010;22(1):2–8.
20. Saito Y., Uraoka T., Yamaguchi Y. et al. A prospective, multicenter study of 1111 colorectal endoscopic submucosal dissections (with video). *Gastrointest Endosc* 2010;72(6):1217–25.
21. Saito Y., Fukuzawa M., Matsuda T. et al. Clinical outcome of endoscopic submucosal

- dissection versus endoscopic mucosal resection of large colorectal tumors as determined by curative resection. *Surg Endosc* 2010;24(2):343–52.
22. Hotta K., Shinohara T., Oyama T. et al. Criteria for non-surgical treatment of perforation during colorectal endoscopic submucosal dissection. *Digestion* 2012;85(2):116–20.
23. Kiriya S., Saito Y., Yamamoto S. et al. Comparison of endoscopic submucosal dissection with laparoscopic-assisted colorectal surgery for early-stage colorectal cancer: a retrospective analysis. *Endoscopy* 2012;44(11):1024–30.
24. Buess G., Kipfmüller K., Hack D. et al. Technique of transanal endoscopic microsurgery. *Surg Endosc* 1988;2(2):71–5.
25. Kunitake H., Abbas M.A. Transanal endoscopic microsurgery for rectal tumors: a review. *Perm J* 2012;16(2):45–50.
26. Mellgren A., Sirivongs P., Rothenberger D.A. et al. Is local excision adequate therapy for early rectal cancer? *Dis Colon Rectum* 2000;43(8):1064–74.
27. Yau K.K.K. Transanal Endoscopic Operation (TEO). *The Hong Kong Medical Diary* 2009;14(7):13–6.
28. Bach S.P., Hill J., Monson J.R. et al. Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland Transanal Endoscopic Microsurgery (TEM) Collaboration. A predictive model for local recurrence after transanal endoscopic microsurgery for rectal cancer. *Br J Surg* 2009;96(3):280–90.
29. Guerrieri M., Baldarelli M., Organetti L. et al. Transanal endoscopic microsurgery for the treatment of selected patients with distal rectal cancer: 15 years experience. *Surg Endosc* 2008;22(9):2030–5.
30. Gavagan J.A., Whiteford M.H., Swanstrom L.L. Full-thickness intraperitoneal excision by transanal endoscopic microsurgery does not increase short-term complications. *Am J Surg* 2004;187(5):630–4.
31. Lezoche G., Baldarelli M., Guerrieri M. et al. A prospective randomized study with a 5-year minimum follow-up evaluation of transanal endoscopic microsurgery versus laparoscopic total mesorectal excision after neoadjuvant therapy. *Surg Endosc* 2008;22(2):352–8.
32. Winde G., Nottberg H., Keller R. et al. Surgical cure for early rectal carcinomas (T1). Transanal endoscopic microsurgery vs. anterior resection. *Dis Colon Rectum* 1996;39(9):969–76.
33. Wu Y., Wu Y.Y., Li S. et al. TEM and conventional rectal surgery for T1 rectal cancer: a meta-analysis. *Hepatogastroenterology* 2011;58(106):364–8.
34. Arezzo A., Passera R., Saito Y. et al. Systematic review and metaanalysis of endoscopic submucosal dissection versus transanal endoscopic microsurgery for large noninvasive rectal lesions. *Surg Endosc* 2014;28(2):427–38.
35. Böklerink G.M.J., de Graaf E.J.R., Punt C.J.A. et al. The CARTS study: chemoradiation therapy for rectal cancer in the distal rectum followed by organ-sparing transanal endoscopic microsurgery. *BMC Surg* 2011;11:34.
36. Garcia-Aguilar J., Shi Q., Thomas C.R. Jr et al. A Phase II trial of neoadjuvant chemoradiation and local excision for T2N0 rectal cancer: preliminary results of the ACOSOG Z6041 trial. *Ann Surg Oncol* 2012;19(2):384–91.

Данные исследований при *KRAS*- и *RAS*-немутированном (диком) типе колоректального рака

В.А. Горбунова

ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Вера Андреевна Горбунова veragorbounova@mail.ru

В статье приводится анализ последних исследований, сравнивающих режимы лекарственной терапии, включающих анти-EGFR моноклональные антитела, с теми же режимами химиотерапии (ХТ) с бевацизумабом. Данные этих исследований неоднозначны, однако обстоятельный анализ исследования FIRE-3 позволяет выделить подгруппы пациентов с предпочтительным назначением в качестве 1-й линии лечения метастатического колоректального рака с отсутствием мутации гена *RAS* (*RAS* дикого типа) схем ХТ в сочетании с цетуксимабом либо панитумумабом. Ожидается окончательный анализ данной категории пациентов в исследовании CALGB/SWOG 80405. Обязательным является исследование опухолей на мутацию *RAS* для выбора 1-й линии.

Ключевые слова: колоректальный рак, моноклональные антитела, цетуксимаб, панитумумаб, антиангиогенный препарат бевацизумаб, химиотерапия

DOI: 10.17650/2220-3478-2015-1-26-36

Study data of *KRAS*- and *RAS*-unmutated (wild) type of colorectal cancer

V.A. Gorbunova

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center; 24 Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

Analysis of latest trials, comparing treatment schemes including chemotherapy with anti-EGFR monoclonal antibodies or bevacizumab is presented in this article. The data in these trials is inconsistent, but detailed analysis of FIRE-3 trial allows to distinguish a wild-type *RAS* patient group that benefits most from chemotherapy with cetuximab or panitumumab as 1st line metastatic colorectal cancer treatment. A final analysis of this patient group in CALGB/SWOG 80405 trial is pending. The *RAS* analysis is pivotal for choice of 1st line chemotherapy.

Key words: colorectal cancer, monoclonal antibodies, cetuximab, panitumumab, antiangiogenic drug bevacizumab, chemotherapy

Рак толстой и прямой кишки, или колоректальный рак (КРР) является одной из наиболее часто диагностируемых злокачественных опухолей как у мужчин, так и у женщин, составляя 1 млн 200 тыс. вновь диагностируемых случаев заболевания в год (по данным 2008 г.) с 608 700 погибших от этой болезни. В России заболеваемость составила 60 554 новых случаев, а смертность — 38 759 по данным 2012 г. КРР занимает 3-е место по заболеваемости как у мужчин, так и у женщин и 3-е место в структуре смертности от онкологических заболеваний у мужчин и 2-е — у женщин [1].

Хирургическое лечение играет главную роль в лечении больных. Больные с III стадией нуждаются в адъювантной химиотерапии (АХТ), что было продемонстрировано во множестве рандомизированных исследований. Стандартным режимом является режим оксалиплатина с фторпиримидинами и лейковорином (FOLFOX). При II стадии АХТ также должна быть обсуждена для больных с высоким риском рецидива: Т4, перфорация, лимфоваскулярная или периневральная инвазия, низкодифференцированные опухоли, удаление менее 12 лимфатических узлов. Важным ас-

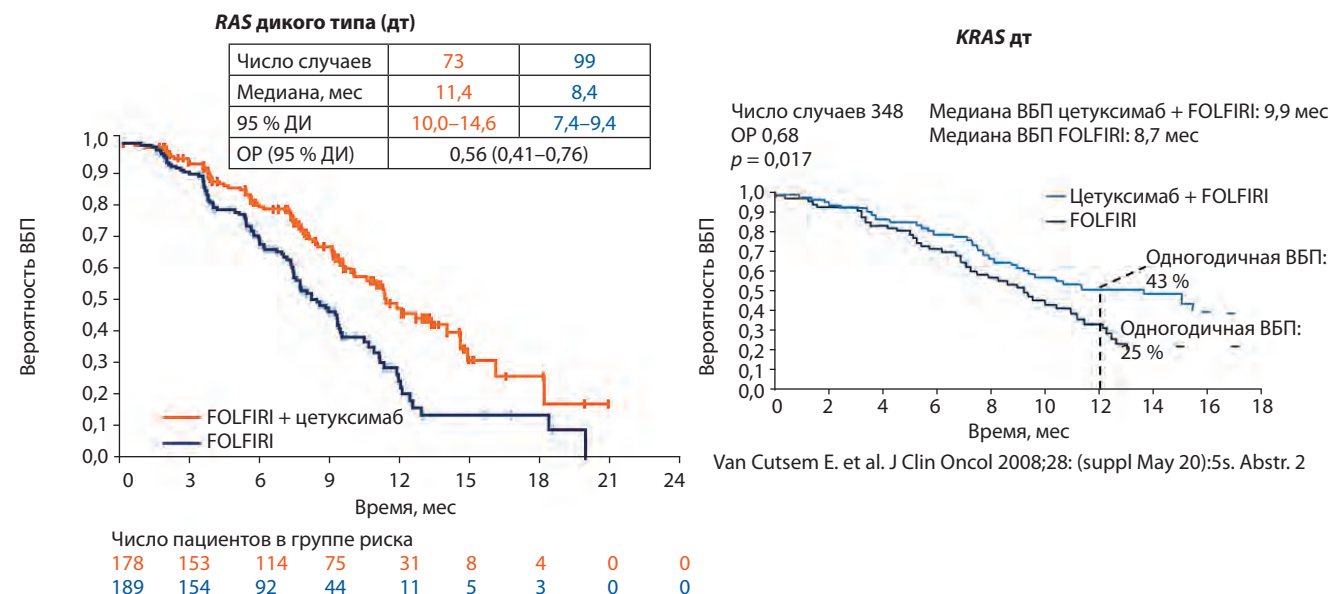
пектом успешного завершения первоначального лечения является время проведения АХТ: оптимальное начало АХТ — через 4–6 нед после операции [2]. Хотя целый ряд новых молекулярно-направленных таргетных препаратов получили широкое применение при лечении метастатической болезни, ни один из них не продемонстрировал успеха при адъювантном использовании.

Новая глава развития лекарственной терапии при КРР началась в конце XX века с появлением новых опухолевых маркеров и продолжает развиваться в XXI веке. Множество рандомизированных клинических исследований проведены для разработки новых подходов в терапии метастатической болезни. Все они направлены на улучшение отдаленных результатов лечения больных. Определенным успехом явилось подразделение опухолей соответственно мутации гена *RAS*. Последней рекомендацией является исследование мутаций гена *KRAS* во 2, 3 и 4-м экзонах и *NRAS* также во 2, 3 и 4-м экзонах. При таком подходе можно выявить 16 % «новых» мутаций, включающих 3–4-й экзоны *KRAS* и все мутации *NRAS*. Этим выделена

более узкая популяция пациентов, в перспективе чувствительных к анти-EGFR-моноклональным антителам. Если процент больных с диким типом гена *KRAS* составляет 60 %, то с диким типом *RAS* — 48,3 % [3].

Расширенный ретроспективный анализ генов *RAS* в исследованиях CRYSTAL и OPUS выявил стойкое повышение эффективности цетуксимаба у пациентов с диким типом по сравнению с ранее определяемым диким типом экзона 2 гена *KRAS*, что вызвало улучшение отдаленных результатов лечения [4, 5] (рис. 1–4).

Ретроспективный анализ 3 рандомизированных исследований соответственно мутациям гена *RAS* позволил выявить в этих популяциях преимущество FOLFOX4 с панитумумабом над FOLFOX по медиане ВБП (МВБП) и медиане ОВ (МОВ) в исследовании PRIME, превосходство панитумумаба с FOLFOX6 по сравнению с FOLFOX6 по МВБП в исследовании PEAK и улучшение МОВ с помощью цетуксимаба по сравнению с бевацизумабом в комбинации с режимом ХТ по схеме FOLFIRI в исследовании FIRE-3 (табл. 1) [3, 6, 7].



Примечание. ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал.

Рис. 1. CRYSTAL: статус *RAS* и *KRAS*, выживаемость без прогрессирования (ВБП)

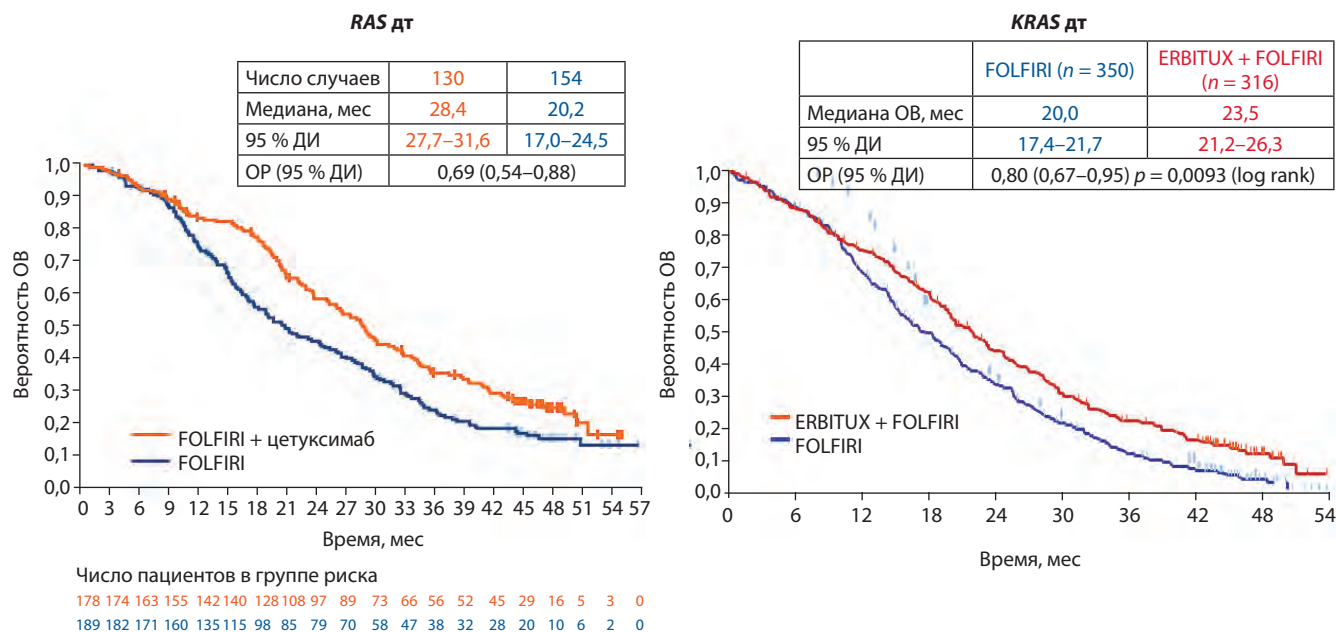


Рис. 2. CRYSTAL: статус *RAS* и *KRAS*, общая выживаемость (ОВ)

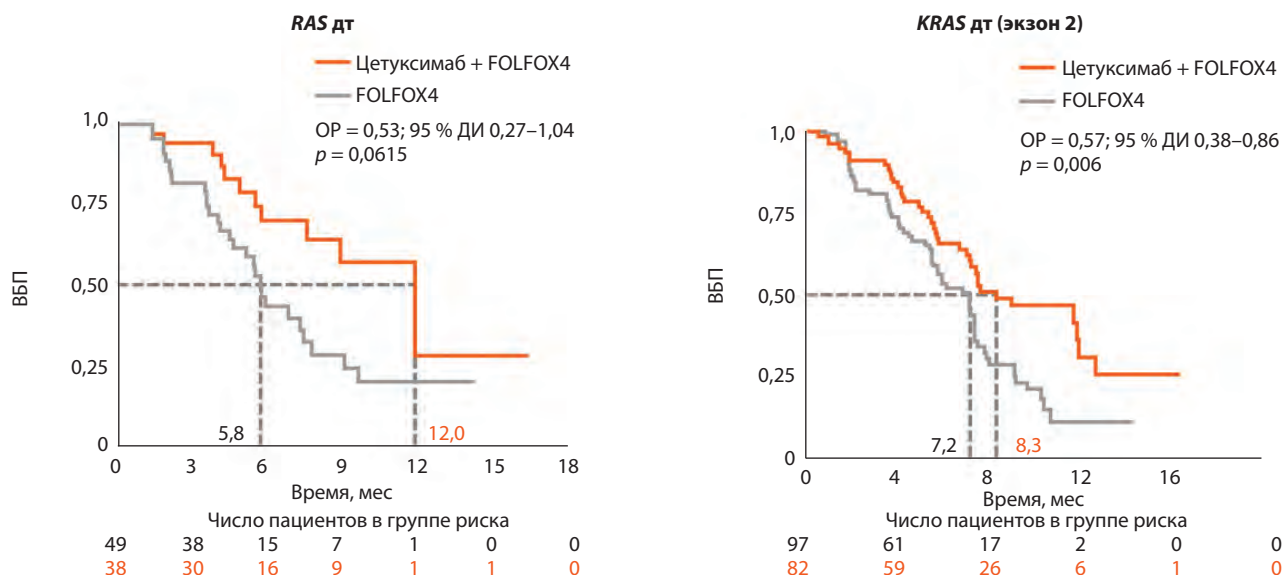


Рис. 3. OPUS: статус RAS и KRAS, ВБП

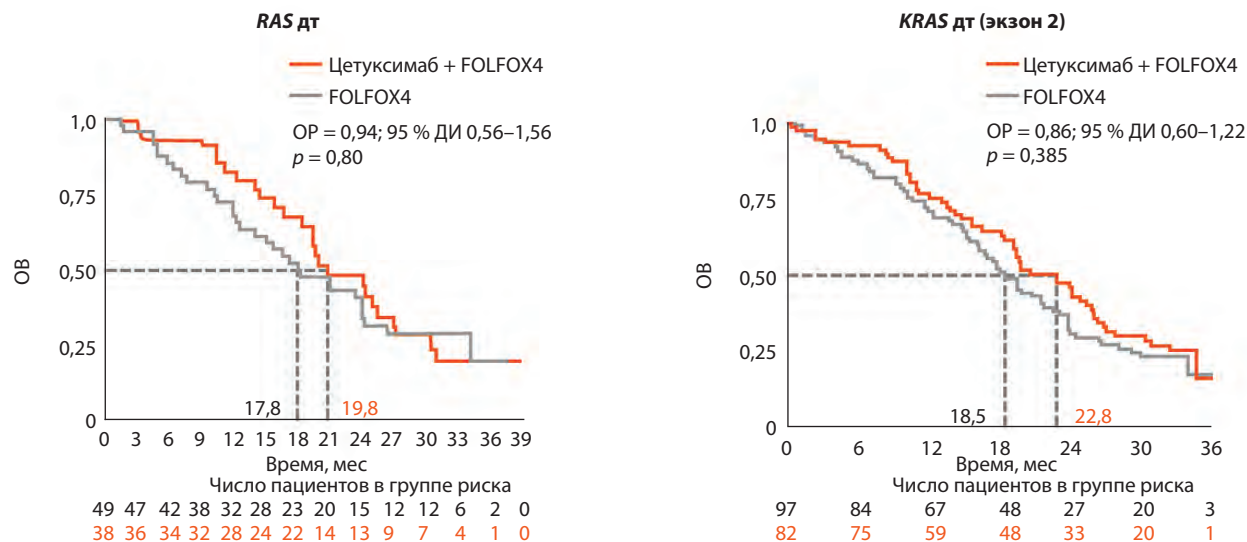


Рис. 4. OPUS: Статус RAS и KRAS, ОБ

Таблица 1. Изучение RAS в исследованиях PRIME, PEAK и FIRE

Определение RAS (%)	PRIME		PEAK		FIRE	
	Панитумумаб + FOLFOX4	FOLFOX4	Панитумумаб + FOLFOX6	Бевацизумаб + FOLFOX6	Цетуксимаб + FOLFIRI	Бевацизумаб + FOLFIRI
Ретроспективно	90		80		84	
ОЭ, %	57	48	64	60	65,5	59,6
МВБП	10,1	7,9	13,1	9,5	10,4	10,2
ОР	0,72		0,65		0,93	
p	0,01		0,03		0,54	
МОВ	26,0	20,2	41,3	28,9	33,1	25,6
ОР	0,78		0,63		0,70	
p	0,04		0,058		0,011	

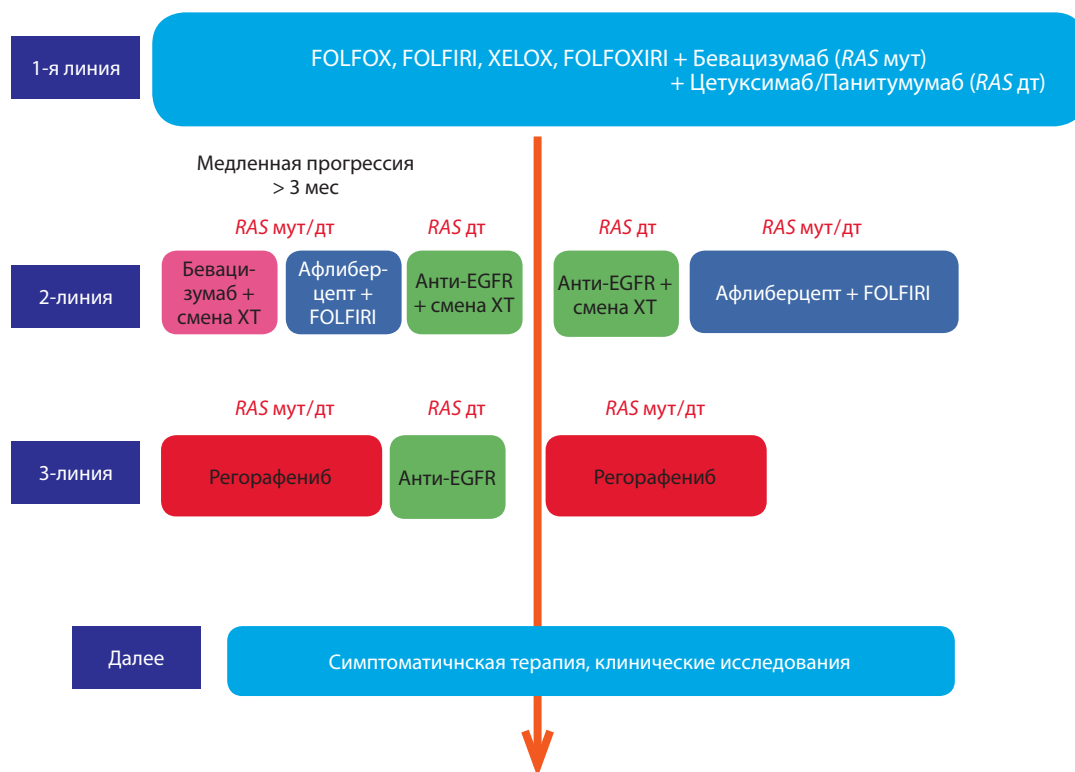


Рис. 5. Стратегия лечения мКРР

На рис. 5 отражена сегодняшняя тактика выбора 1-й и последующих линий лекарственной терапии метастатического КРР (мКРР). Выбор строится на молекулярно-биологических характеристиках опухоли больного и предшествующем лечении.

Основным вопросом целого ряда последних исследований явился вопрос о выборе 1-й линии для больных с диким типом *RAS*, поскольку эти больные имеют

возможность получить один из наилучших для них вариантов лечения, а именно: химиотерапия (ХТ) с бевацизумабом либо ХТ с моноклональными антителами цетуксимабом или панитумумабом. И с чего лучше начать? Этот вопрос остается открытым.

Завершены 3 прямых сравнительных рандомизированных исследования в терапии 1-й линии мКРР (рис. 6) [8–10].

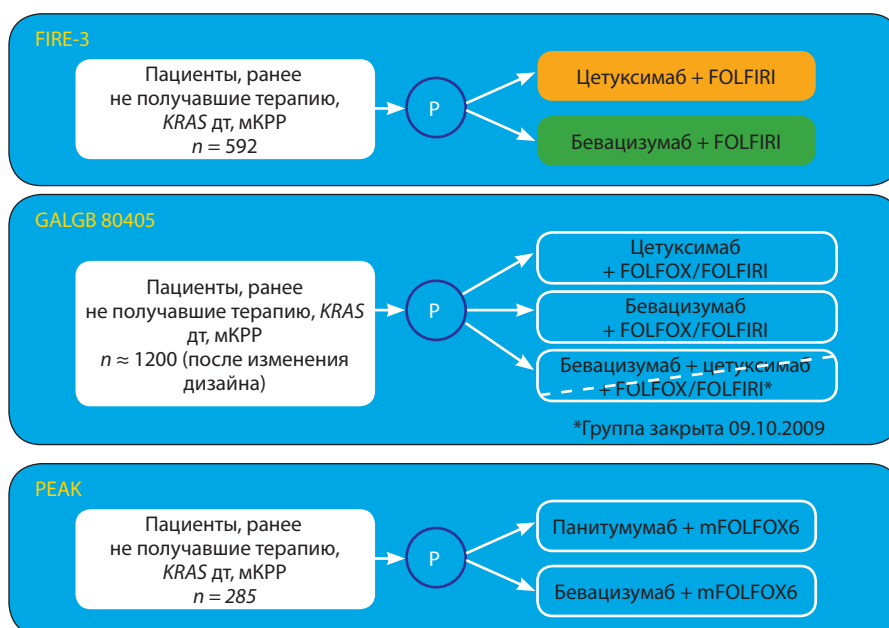
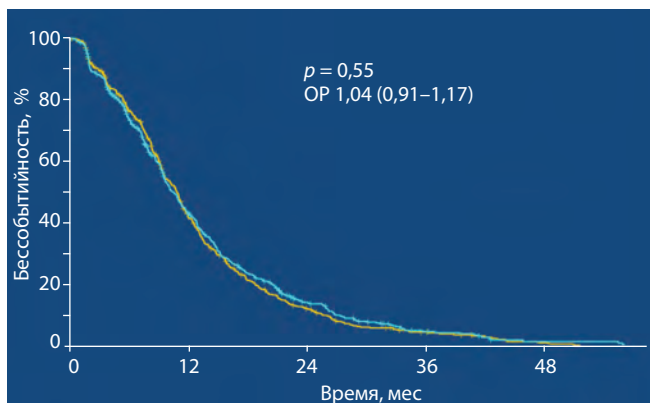


Рис. 6. Прямые сравнительные исследования таргетных препаратов в терапии 1-й линии мКРР

Ожидаемое и доложенное на АСКО 2014 исследование CALGB 80405 [11] продемонстрировало одинаковые результаты применения ХТ с цетуксимабом либо с бевацизумабом, однако анализ по генам *RAS* не был произведен, и эти дополнительные сведения еще ожидаются. Однако отмечено некоторое различие при разных режимах ХТ. Так, общий сравнительный анализ показал одинаковые отдаленные результаты: МВБП при ХТ с цетуксимабом составила 10,4 мес, ХТ с бевацизумабом – 10,8 мес ($p = 0,55$; Отношение рисков (ОР) – 1,04); МОВ также оказались одинаковыми

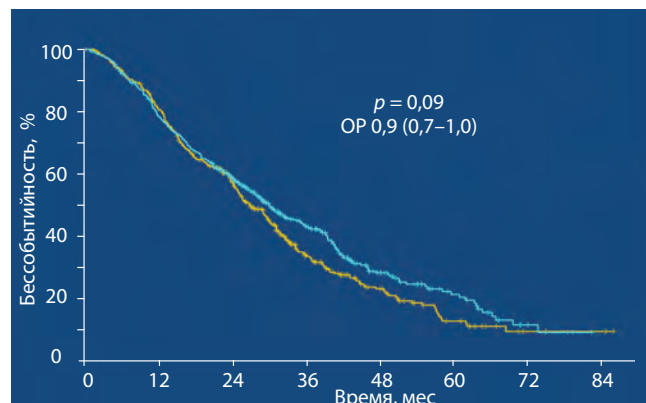
ми – 29,9 и 29,0 мес соответственно ($p = 0,34$; ОР – 0,925) (рис. 7 и 8).

Отдельно проанализированные результаты 2 схем ХТ продемонстрировали некоторые различия, но без статистической достоверности. Комбинация FOLFOX с цетуксимабом была несколько более эффективной – МОВ составила 30 мес, а при ХТ с бевацизумабом она была 26,9 мес с разницей в 3,2 мес. При лечении комбинацией FOLFIRI МОВ были соответственно 28,9 и 33,4 мес с разницей 4,5 мес в пользу бевацизумаба (рис. 9 и 10).



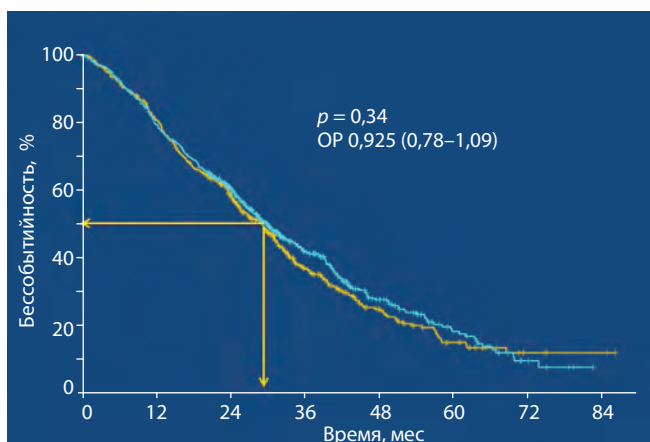
Группа	n (случаи)	Медиана (мес)	95 % ДИ
ХТ + Бев	559 (498)	10,8	9,7–11,4
ХТ + Цет	578 (499)	10,4	9,6–11,3

Рис. 7. CALGB/SWOG 80405: ВБП



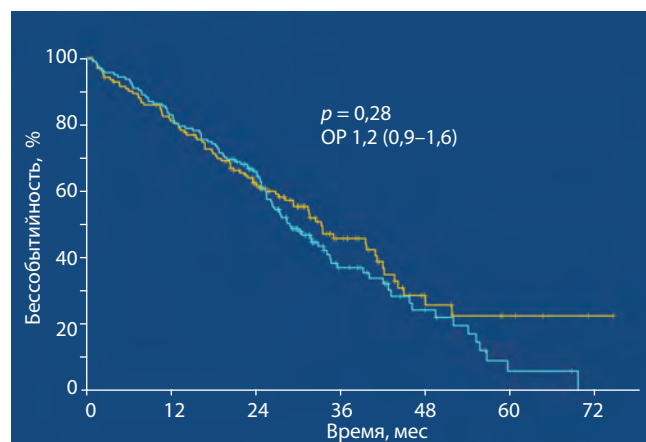
Группа	n (случаи)	Медиана ОВ (мес)	95 % ДИ
ХТ + Цет	426 (277)	30,1	26,6–34,8
ХТ + Бев	409 (290)	26,9	24,7–30,0

Рис. 9. CALGB/SWOG 80405: терапия FOLFOX, ОВ



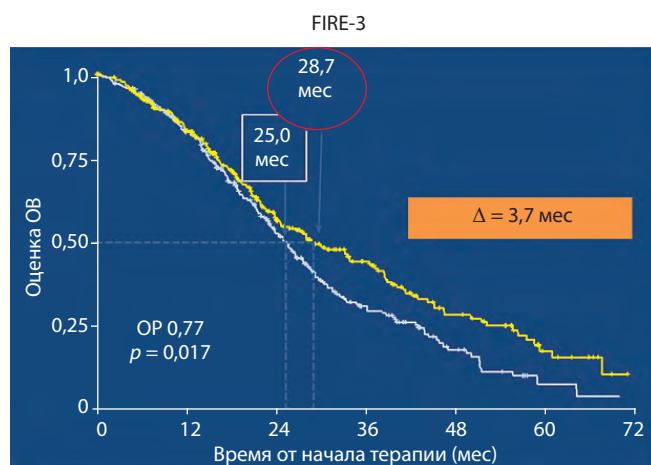
Группа	n (случаи)	Медиана ОВ (мес)	95 % ДИ
ХТ + Цет	578 (375)	29,9	27,0–32,9
ХТ + Бев	559 (371)	29,0	25,7–31,2

Рис. 8. CALGB/SWOG 80405: ОВ

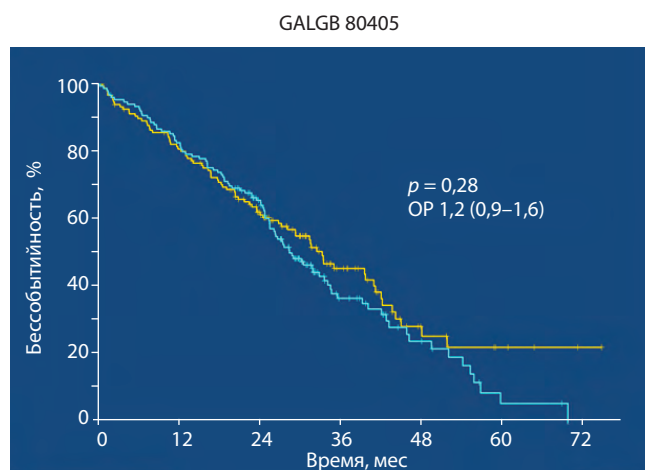


Группа	n (случаи)	Медиана ОВ (мес)	95 % ДИ
ХТ + Бев	150 (81)	33,4	27,3–41,3
ХТ + Цет	152 (98)	28,9	25,6–34,2

Рис. 10. CALGB/SWOG 80405: терапия FOLFIRI, ОВ



	Цет + ХТ	Бев + ХТ	p
Общая эффективность (ОЭ) (основной критерий оценки не достигнут), %	62	58	0,183
ВБП, мес	10,0	10,3	0,547
Медиана ОВ, мес	28,7	25,0	0,017



Группа	Медиана ОВ (мес)
FOLFIRI + Цет	28,9
FOLFIRI + Бев	33,4

Рис. 11. FIRE-3 и CALGB 80405: ОВ

Таблица 2. ОВ в исследованиях III фазы

Исследование	Схема	n	ОЭ (%)	ВБП (мес)	ОВ (мес)
NO16966 2008 [12]	FOLFOX/XELOX + Бев	699	47	9,4	21,3
WJOG 2014 [13]	FOLFOX + Бев	198	62	10,7	28,9
FIRE-3 [8]	FOLFIRI + Цет	297	62	10,0	28,7
FIRE-3 [8]	FOLFIRI + Бев	295	58	10,3	25,0
CALGB 2014 [11]	FOLFOX/FOLFIRI + Цет	558	54	10,4	29,9
CALGB 2014 [11]	FOLFOX/FOLFIRI + Бев	559	54	10,8	29,0
CALGB 2014 [11]	FOLFOX + Цет	426			30,1
CALGB 2014 [11]	FOLFOX + Бев	409			26,9
CALGB 2014 [11]	FOLFIRI + Цет	152			28,9
CALGB 2014 [11]	FOLFIRI + Бев	150			33,4

Нелишне вспомнить, что по результатам исследования FIRE-3 [8] при той же комбинации ХТ FOLFIRI МОВ оказалась больше на 3,7 мес в группе с цетуксимабом. В то же время при почти одинаковой МОВ для групп с цетуксимабом в этих исследованиях — 28,7 мес (FIRE-3) и 28,9 мес (CALGB) [11]. МОВ для подгруппы с бевацизумабом при той же комбинации ХТ FOLFIRI оказались с разницей в 8,4 мес — 25,0 мес в FIRE-3 и 33,4 мес — в CALGB. (Этот анализ касается больных с диким типом гена *KRAS*) (рис. 11).

По данным разных исследований, величины МОВ при использовании одного и того же вида лечения заметно варьируют. Возможно, это связано все же с доступностью лекарств для последующей лекарственной терапии, либо с подбором больных в группы исследования (табл. 2) [8, 11–13].

Большой дополнительный анализ FIRE-3, представленный в серии статей [13–16] и доложенный на ASCO GI в 2015 г., дал возможность получить некоторые новые сведения.

Во-первых, была отдельно проанализирована группа пациентов с диким типом *RAS* и несмотря на то что непосредственная эффективность была одинаковой при лечении FOLFIRI с цетуксимабом и FOLFIRI с бевацизумабом, составив 65 % и 60 % соответственно, и МВБП также оказались одинаковыми — 10,4 и 10,2 мес соответственно, обнаружено увеличение МОВ с 28,7 мес при оценке *KRAS* до 33,1 мес при оценке *RAS*, таким образом, МОВ оказалась именно в этой подгруппе значительно выше при лечении с цетуксимабом — 33,1 и 25,6 мес соответственно ($p = 0,011$; ОР — 0,70) (рис. 12) [13].

Это превышение уже выглядит значительным — 7,5 мес. И это наиболее высокие результаты по МОВ в исследованиях III фазы (табл. 3).

Во-вторых, в исследовании FIRE-3 было проанализировано значение адъювантной терапии и было показано, что в группе получавших АХТ эффективность лечения с цетуксимабом была также выше, чем в группе с бевацизумабом [16].

В-третьих, был произведен независимый рентгенологический пересмотр для оценки уменьшения размеров опухоли на ранних этапах лечения (*ETS*), а также глубины эффекта, то есть процента максимального уменьшения опухоли по сравнению с исходными данными. Эти данные, как оказалось, коррелируют с ОВ, и они подтвердили большую эффективность лечения с цетуксимабом — табл. 4 и 5.

Помимо этого было показано, что наиболее длительно и с наибольшим успехом больные с диким ти-

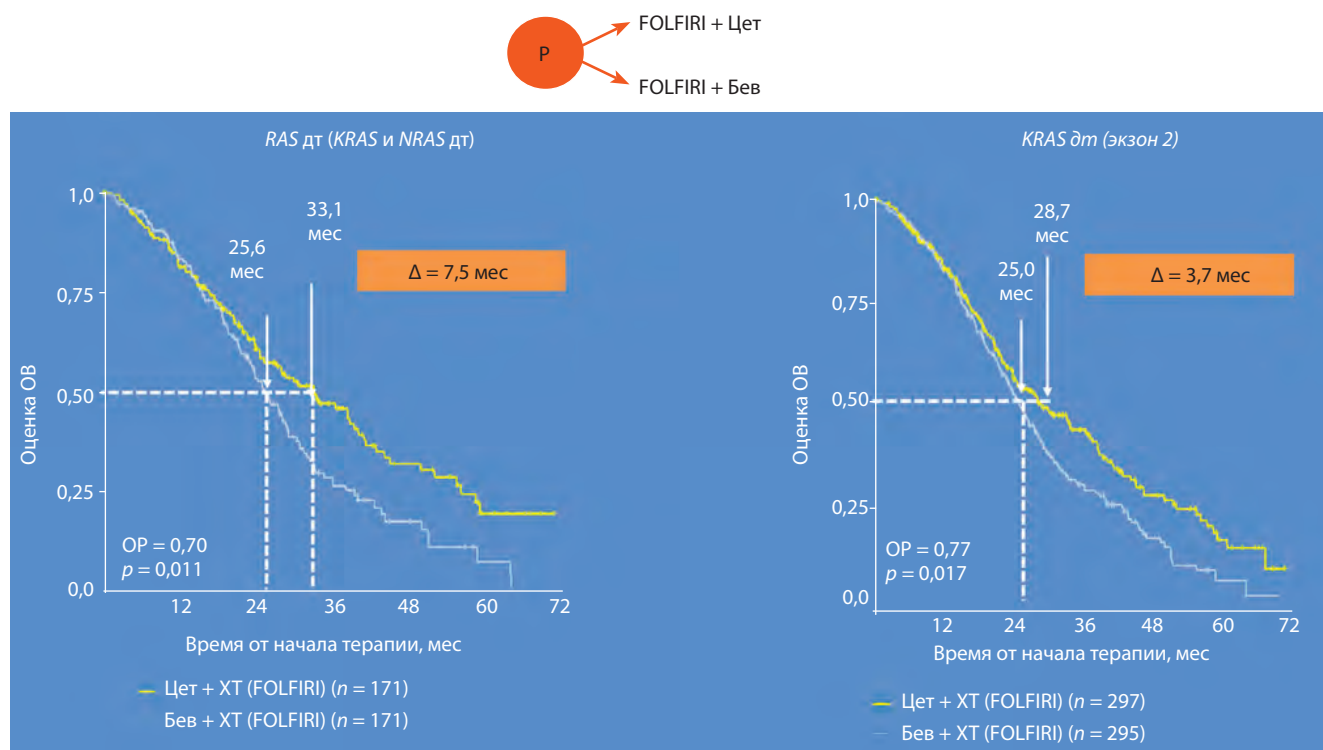


Рис. 12. FIRE-3: расширенный RAS-анализ

Таблица 3. ОВ при диком типе *RAS* или *KRAS*

Исследование	Схема лечения	Дикий тип	МОВ (мес)
PEAK (II фаза) [17]	FOLFOX + Пан	<i>RAS</i>	41,3
PRIME [6]	FOLFOX + Пан	<i>RAS</i>	26,0
OPUS [5]	FOLFOX + Цет	<i>RAS</i>	19,8
CALGB [11]	FOLFOX + Цет	<i>KRAS</i>	30,1
APEC [18]	FOLFOX + Цет (2-недельный режим)	<i>KRAS</i>	27,0
FIRE-3 [8]	FOLFIRI	<i>RAS</i>	33,1

Таблица 4. Независимая оценка эффективности

Популяция, оцениваемая на основании данных компьютерной томографии	FOLFIRI + Цет		FOLFIRI + Бев		Отношение шансов	<i>p</i>
	ОЭ	% 95 % ДИ	% 95 % ДИ			
Экзон 2 гена <i>KRAS</i> дт <i>n</i> = 493	66,5	60,1–72,5	55,6	49,3–61,8	1,58 (1,10–2,28)	0,016
Итоговые <i>RAS</i> дт <i>n</i> = 330	72,0	64,3–78,8	56,1	48,3–63,6	2,01 (1,27–3,19)	0,003

Примечание. P = точный тест Фишера (двухсторонний).

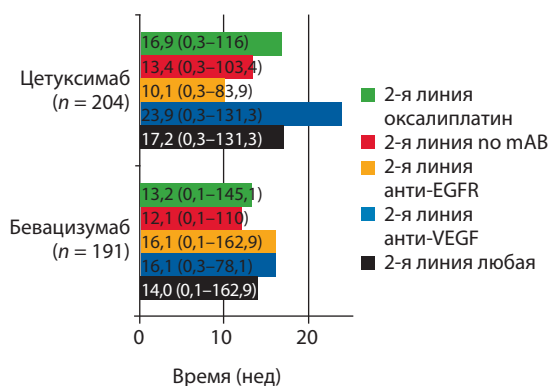
Таблица 5. Оценка глубины эффекта (DpR*)

Медиана DpR	FOLFIRI + Цет		FOLFIRI + Бев		p
	%	CO	%	CO	
Экзон 2 гена KRAS дт n = 493	–44,1	(± 54,6 %)	– 32,9	(± 44,3 %)	0,0003
Итоговые RAS дт n = 330	–48,9	(± 54,8 %)	– 32,3	(± 42,3 %)	< 0,0001

Примечание. CO – стандартная ошибка; p – двусторонний критерий Вилкоксона. *DpR: процент максимального уменьшения размеров опухоли, наблюдаемого на глубине изменений, по сравнению с исходными.

Глубина эффекта достоверно коррелирует с ОВ и ВБП (двусторонний тест Браве Пирсона).

Медиана продолжительности 2-й линии терапии в соответствии с рандомизацией 1-й линии терапии



Медиана продолжительности жизни любой 2-й линии терапии

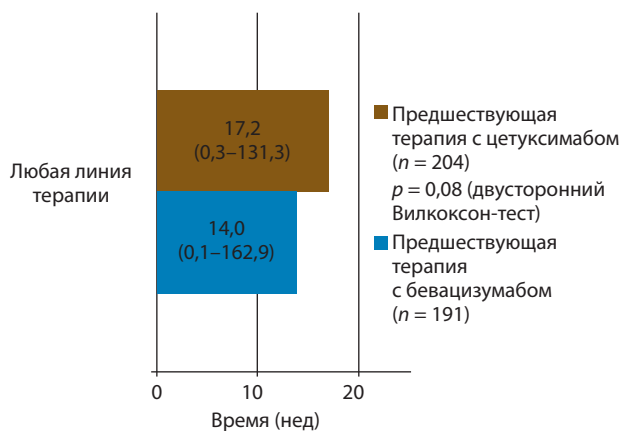


Рис. 13. Продолжительность 2-й линии терапии: связь с выживаемостью

пом гена RAS получают лечение при последовательности: вначале – цетуксимаб с ХТ, затем бевацизумаб с ХТ (рис. 13) [19].

Логически это вполне обосновано еще и тем, что бевацизумаб «работает» как в 1-й, так и во 2-й линиях, а также после прогрессирования и, получив первоначально ХТ с моноклональным антителом, больной с диким типом гена RAS далее может как можно дольше получать лечение с бевацизумабом. Анализ МОВ по данным исследования PEAK показывает, что такая последовательность при применении схемы

FOLFOX с панитумумабом оказывается наиболее оптимальной.

Помимо вышеизложенного, по исследованию FIRE была обнаружена разница при лечении опухолей, локализирующихся в правых и левых отделах толстой кишки. Опухоли левых отделов встречаются чаще – у 44 % больных, правых – реже – у 20 %. Отдаленные результаты лечения, а именно показатели ОВ и ВБП, были лучше при лечении опухолей, локализирующихся в левых отделах толстой кишки. Особенно ярко влияние локализации опухоли сказалось

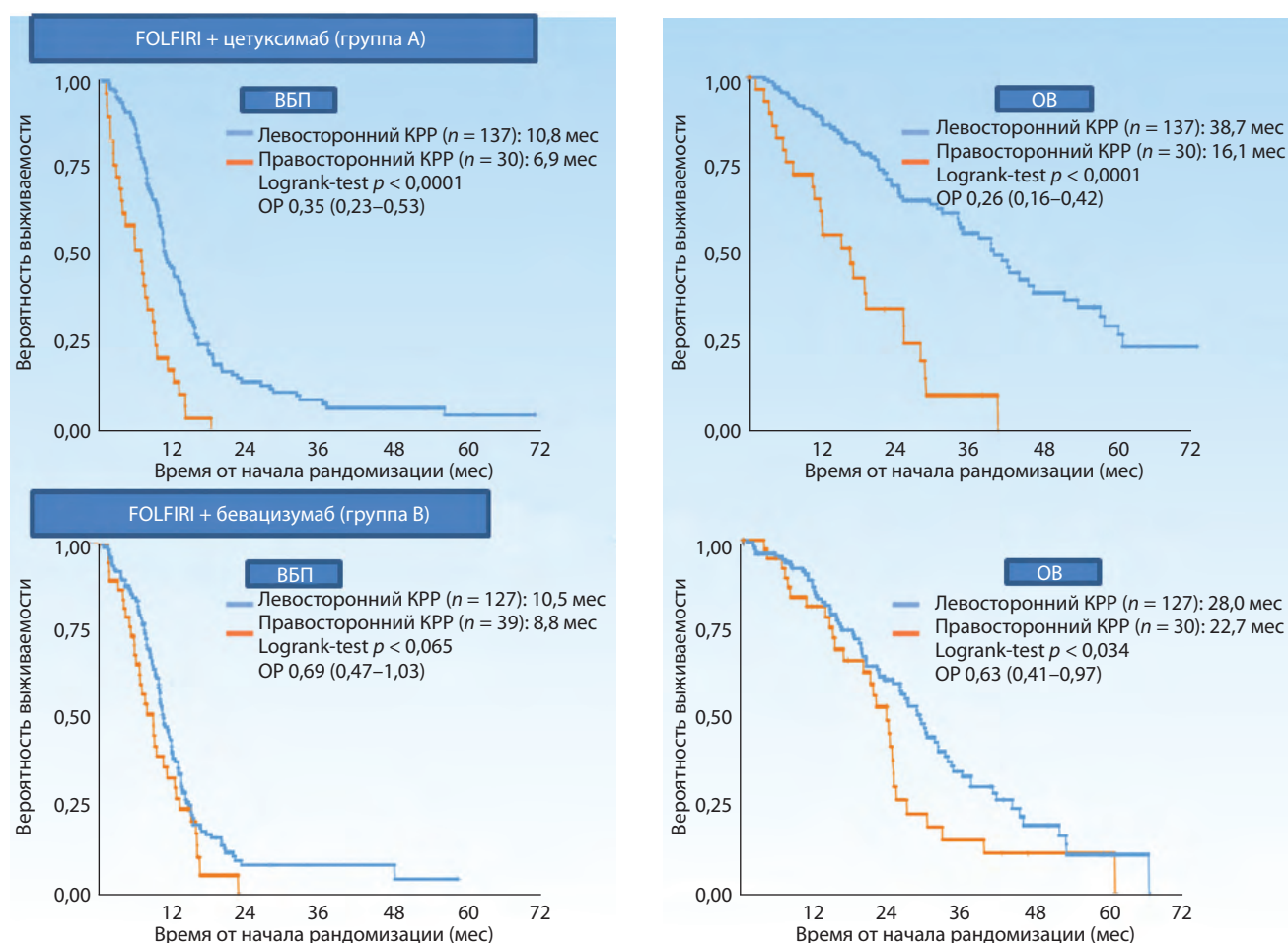


Рис. 14. Влияние локализации первичной опухоли на выживаемость

Таблица 6. Анализ подгрупп по полу пациентов и локализации первичной опухоли

Женщины

Правосторонний KPP

	FOLFIRI + Цет (n = 12), мес	FOLFIRI + Бев (n = 19), мес	p
ОЭ	25 %	42 %	0,45
ВБП	3,6	6,0	0,054
ОВ	11,5	23,0	0,065

Левосторонний KPP

	FOLFIRI + Цет (n = 32), мес	FOLFIRI + Бев (n = 35), мес	p
ОЭ	66 %	63 %	0,99
ВБП	10,4	10,5	0,49
ОВ	38,7	30,3	0,10

Мужчины

Правосторонний KPP

	FOLFIRI + Цет (n = 18), мес	FOLFIRI + Бев (n = 20), мес	p
ОЭ	61 %	55 %	0,75
ВБП	8,0	8,8	0,24
ОВ	18,3	21,0	0,72

Левосторонний KPP

	FOLFIRI + Цет (n = 105), мес	FOLFIRI + Бев (n = 92), мес	p
ОЭ	75 %	57 %	0,17
ВБП	11,5	10,4	0,34
ОВ	40,0	27,4	0,006

при лечении FOLFIRI с цетуксимабом: разница в показателях МОВ составила 22,6 мес; при левосторонних опухолях МОВ составила 38,7 мес, а при правосторонних — 16,1 мес ($p < 0,0001$, ОР — 0,26). При лечении FOLFIRI с бевацизумабом это различие также было достоверным — 28,0 и 22,7 мес ($p = 0,034$, ОР — 0,63) (рис. 14) [20].

Проанализированы были различия и при лечении мужчин и женщин (табл. 6).

При левостороннем КРР у мужчин достоверно лучше лечение по схеме FOLFIRI с цетуксимабом, а при правостороннем КРР у женщин имеется тенденция к достоверности преимуществ режима FOLFIRI с бевацизумабом.

Ожидаемый мутационный анализ исследования CALGB/SWOG 80405, возможно, привнесет новые сведения. На основании тщательного дополнительного анализа исследования FIRE-3 можно делать предпочтительный выбор 1-й линии лекарственной терапии на основании данных о локализации опухоли, генетического анализа, пола, возраста больного, его сопутствующих заболеваний, планируя дальнейший контроль заболевания. Тем более что сегодня для этого имеются дополнительные возможности терапии в виде новых препаратов — афлиберцепта и регорафениба для дальнейшего удержания эффекта либо стабилизации болезни в течение длительного времени у больных с мКРР.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2014. [Davydov M.I., Aksel E.M. Statistics of malignant neoplasms in Russia and the CIS countries in 2012. Vestnik RONC im. N.N. Blokhina = Bulletin of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center 2014 (In Russ.).]
2. Treatment of colorectal cancer. Eds: Baxter N.N., Burnstein M.J. Clinical Review Articles. Surg Oncol Clin N Am 2014 Jan;23(1).
3. Stintzing S., Jung A., Rossius L. et al. Analysis of KRAS/NRAS and BRAF mutations in FIRE-3: A randomized phase III study of FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab as first-line treatment for wild-type (WT) KRAS (exon 2) metastatic colorectal cancer (mCRC) patients. Presented at: European Cancer Congress 2013; Sept 27 — Oct 1, 2013; Amsterdam. Abstract LBA17.
4. Ciardiello F., Lenz H.J., Köhne C.H. et al. Treatment outcome according to tumor RAS mutation status in CRYSTAL study patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) randomized to FOLFIRI with/without cetuximab. J Clin Oncol 2014;32(5s) suppl; Abstr 3506.
5. Tejpar S., Lenz H.J., Köhne C.H. et al. Effect of KRAS and NRAS mutations on treatment outcomes in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated first-line with cetuximab plus FOLFOX4: New results from the OPUS study. J Clin Oncol 2014;32(Suppl 3) Abstr LBA444.
6. Oliner K.S., Douillard J.-Y., Siena S. et al. Analysis of KRAS/NRAS and BRAF mutations in the phase III PRIME study of panitumumab (pmab) plus FOLFOX versus FOLFOX as first-line treatment (tx) for metastatic colorectal cancer (mCRC). J Clin Oncol 2013;31(suppl; abstr 3511).
7. Schwartzberg L.S., Rivera F., Karthaus M. et al. Analysis of KRAS/NRAS mutations in PEAK: a randomized study of FOLFOX6 plus panitumumab (pmab) or bevacizumab (bev) as first-line treatment (tx) for wild-type (WT) KRAS (exon 2) metastatic colorectal cancer (mCRC). J Clin Oncol 2013;31(suppl; abstr 3631).
8. Heinemann V., von Weikersthal L.F., Decker T. et al. Randomized comparison of FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of KRAS-wildtype metastatic colorectal cancer: German AIO study KRK-0306 (FIRE-3). 2013 ASCO Annual Meeting. Abstract LBA3506. Presented June 1, 2013.
9. Naughton M.J., Schrag D., Venook A.P. et al. Quality of life (QOL) and toxicity among patients in CALGB 80405. Proc Am Soc Clin Oncol 2013;31(abstr 3611).
10. Schwartzberg L.S., Rivera F., Karthaus M. et al. PEAK (study 20070509): a randomized phase II study of mFOLFOX6 with either panitumumab (pmab) or bevacizumab (bev) as first-line treatment (tx) in patients (pts) with unresectable wild-type (WT) KRAS metastatic colorectal cancer (mCRC). J Clin Oncol 2012;30(suppl 34; abstr 446).
11. Venook A.P., Niedzwiecki D., Lenz H.J. et al. CALGB/SWOG 80405: Phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with KRAS wild-type (wt) untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCRC). J Clin Oncol 2014;32(5s) (suppl; abstr LBA3).
12. Saltz L.B., Clarke S., Diaz-Rubio E. et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. J Clin Oncol 2008;26:2013–9.
13. Yamakazi K., Nagase M., Tamagawa H. et al. A randomized phase III trial of mFOLFOX6 plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: West Japan Oncology Group study 4407G (WJOG4407G) (abstract). J Clin Oncol 2014;32(5s)(suppl; abstr 3534).
14. Stintzing S., Fischer von Weikersthal L., Decker T. et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer — subgroup analysis of patients with KRAS: mutated tumours in the randomised German AIO study KRK-0306. Ann Oncol 2012;23:1693–9.
15. Heinemann V., von Weikersthal L.F., Decker T. et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2014;15:1065.
16. Stintzing S., Modest D.P., Fischer von Weikersthal L. et al. Influence of adjuvant pretreatment on outcome of FIRE-3 (AIO KRK-0306). A randomized phase III study of FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab as first-line treatment for wild-type (WT) KRAS (exon 2) metastatic colorectal cancer (mCRC) patients. ASCO GI 2015, poster 515, Abstract 140067.
17. Schwartzberg L.S., Rivera F., Karthaus M. et al. PEAK: a randomized, multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2014;32:2240–7.
18. Cheng A., Cornelio G., Price T. et al. Final analysis of the phase 2 APEC study: Overall survival (OS) data and biomarker subanalyses for first-line FOLFOX or FOLFIRI with cetuximab (cet) once every 2 weeks in patients

(pts) with KRAS or RAS (KRAS and NRAS, exons 2-4) wild-type (wt) metastatic colorectal cancer (mCRC). J Clin Oncol 2015; 33(suppl 3; abstr 566).

19. Modest D.P., Stintzing S., Fischer von Weikersthal L., Decker T. et al. Second-line therapies in patients with KRAS wild-type

metastatic colorectal cancer (mCRC) after first-line therapy with FOLFIRI in combination with cetuximab or bevacizumab in the AIO KKK0306 (FIRE 3) trial. J Clin Oncol 2014;32:5s (suppl; abstr 3558^).

20. Heinemann V., Modest D.P., Fischer von Weikersthal L. et al. Gender and tumor

location as predictors for efficacy:

Influence on endpoints in first-line treatment with FOLFIRI in combination with cetuximab or bevacizumab in the AIO KKK 0306 (FIRE3) trial. J Clin Oncol 2014;32:5s (suppl); abstr 3600.

Выбор таргетного препарата во второй линии терапии больных метастатическим раком толстой кишки

М.Ю. Федянин, А.А. Трякин, С.А. Тюляндин

ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Михаил Юрьевич Федянин fedianinmi@mail.ru

За последние 5 лет значимо выросла выживаемость больных метастатическим раком толстой кишки (мРТК). Это обусловлено не только активным внедрением хирургического удаления метастазов и применением таргетных препаратов в 1-й линии терапии, но и тем, что все большему числу пациентов проводится 2-я и последующие линии эффективного системного лечения. В настоящее время внедрение новых таргетных препаратов в 1-й линии терапии привело к формированию как минимум 7 лечебных групп в зависимости от того, что получал пациент в 1-й линии. Поэтому, если ориентироваться на постулаты доказательной медицины, стало труднее определиться с наиболее эффективным лечением во 2-й линии в каждой данной группе больных. Именно сложности выбора таргетных препаратов во 2-й линии терапии у больных с мРТК и посвящен настоящий обзор.

Ключевые слова: метастатический рак толстой кишки, вторая линия химиотерапии, таргетная терапия

DOI: 10.17650/2220-3478-2015-1-37-42

Choice of targeted drug for second-line metastatic colon cancer chemotherapy

M. Yu. Fedyanin, A.A. Tryakin, S.A. Tjulandin

N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center; 24 Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

During the last 5 years the prognosis of metastatic colorectal cancer patients improved significantly. This results not only from increased amount of surgery for metastatic disease and use of targeted drugs in first-line treatment, but also from increased number of patients receiving effective second- and third-line chemotherapy. Currently a minimum of 7 treatment groups can be distinguished depending on prior first-line chemo- and targeted therapy. Consequentially we have less evidence-based data to guide the treatment choice for next treatment lines. This article discusses the choice of targeted drugs in combination with second-line chemotherapy.

Key words: metastatic colon cancer, second-line chemotherapy, targeted therapy

Введение

За последние 10 лет значимо изменился подход к выбору 2-й линии терапии у больных метастатическим раком толстой кишки (мРТК). Еще 10 лет назад в арсенале врачей было лишь 3 активных препарата — иринотекан, оксалиплатин и фторпиримидины. И лечение заключалось в последовательном применении комбинаций оксалиплатина с фторпиримидинами и иринотекана с фторпиримидинами, причем последовательность их назначения была не важна [1]. В большом метаанализе было показано, что для достижения максимально возможных показателей выживаемости пациент в процессе лечения должен был получить все три вышеупомянутых химиопрепарата, причем не важно, за сколько линий лечения это будет сделано [2].

За последнее десятилетие возможности лекарственной терапии расширились за счет появления 5 таргетных препаратов. В настоящее время внедрение новых таргетных препаратов в 1-й линии терапии привело к формированию как минимум 7 лечебных групп,

в зависимости от того, что получал пациент в 1-й линии терапии [3]. Поэтому, если ориентироваться на постулаты доказательной медицины, стало труднее определиться с наиболее эффективным лечением во 2-й линии во всех группах больных. Именно сложности выбора терапии 2-й линии у больных с мРТК и посвящен настоящий обзор.

Первая линия терапия с включением иринотекана и фторпиримидинов

К 2015 г. проведено только 1 рандомизированное исследование III фазы с включением таргетного препарата антиангиогенного действия (бевацизумаб) во 2-й линии терапии при прогрессировании на фоне оксалиплатина и фторпиримидинов. В исследование E3200 были включены 829 больных. Пациенты были рандомизированы на 3 группы: FOLFOX + бевацизумаб 10 мг/кг, FOLFOX, бевацизумаб в монорежиме 10 мг/кг. Отмечено увеличение медианы времени до прогрессирования и продолжительности жизни в группе FOLFOX + бевацизумаб в сравнении

с FOLFOX и бевацизумабом: 7,3; 4,7; 2,7 мес ($p < 0,001$) и 12,9; 10,8; 10,2 мес ($p = 0,0011$) соответственно. Объективный ответ также наблюдался чаще в группе FOLFOX + бевацизумаб: 22,7 против 8,6 и 3,3 мес ($p < 0,001$). Отметим неэффективность бевацизумаба в монорежиме [4]. Ко времени организации исследования еще обсуждалась наиболее эффективная и безопасная доза бевацизумаба у больных раком толстой кишки (РТК).

В дальнейшем были опубликованы данные рандомизированного исследования III фазы — EAGLE. Японские исследователи сравнили эффективность и переносимость режимов FOLFIRI + бевацизумаб 5 мг/кг и FOLFIRI + бевацизумаб 10 мг/кг во 2-й линии терапии у 387 пациентов как минимум после 4 курсов комбинации оксалиплатина и фторпиримидинов. Авторы показали, что частота достижения объективного ответа (11,7 против 10,1 %), медиана времени до прогрессирования (6,2 против 6,3 мес) и продолжительность жизни (17,6 против 17,8 мес) не различалась между группами сравнения [5]. Поэтому в настоящее время стандартной дозой бевацизумаба при РТК является 5 мг/кг.

К 2014 г. рандомизированных исследований III фазы по изучению эффективности анти-EGFR-препаратов при прогрессировании на иринотекан-содержащей 1-й линии химиотерапии (ХТ) не представлено. Однако опубликованы результаты интересного рандомизированного исследования II фазы по применению цетуксимаба во 2-й линии терапии. После прогрессирования на фоне иринотекана и фторпиримидинов 80 пациентов с диким типом гена *KRAS* были рандомизированы на 2 группы: иринотекан + цетуксимаб и комбинацию оксалиплатина и фторпиримидинов. Выбор режима с иринотеканом исходил из результатов предклинических работ, в которых было показано, что анти-EGFR-препараты восстанавливают чувствительность опухолевых клеток к иринотекану. Отмечено значимое увеличение медианы времени до прогрессирования в группе иринотекана и цетуксимаба: 8,3 против 5,8 мес ($p = 0,007$). Также получена тенденция к более высоким показателям медианы продолжительности жизни в группе с цетуксимабом: 18,3 против 12,6 мес ($p = 0,138$) [6].

Таким образом, после прогрессирования болезни на фоне терапии иринотекана с фторпиримидинами без моноклональных антител эффективны комбинации химиопрепаратов как с антиангиогенными препаратами, так и с анти-EGFR-препаратами.

Первая линия терапия с включением оксалиплатина и фторпиримидинов

В Российской Федерации чаще в рутинной практике пациентам в качестве 1-й линии назначаются комбинации фторпиримидинов и оксалиплатина без каких-либо таргетных препаратов. Кроме этого, к данной группе больных относятся пациенты с про-

грессированием болезни в течение 6 мес с момента окончания адъювантной ХТ с оксалиплатином и фторпиримидинами. К настоящему времени проведено 4 рандомизированных исследования III фазы с таргетными препаратами для данной группы больных. Из них 3 исследования посвящены комбинациям химиопрепаратов с анти-EGFR моноклональными антителами.

Одним из первых исследований по оценке эффективности цетуксимаба явилось исследование EPIC. Были рандомизированы 1298 больных после прогрессирования на фоне терапии оксалиплатина и фторпиримидинов на 2 группы: режим иринотекана с цетуксимабом и иринотекан в монорежиме. К сожалению, до сих пор не представлено данных по мутационному статусу в отношении генов *KRAS* и *NRAS*. В группе же всех пациентов комбинация иринотекана с цетуксимабом медиана времени до прогрессирования была выше: 4,0 против 2,6 мес ($p < 0,001$), так же как и частота объективных ответов опухоли: 16,4 против 4,2 % ($p < 0,001$). Графики продолжительности жизни пациентов были идентичны в обеих группах [7]. Это обусловлено отсутствием селекции больных в исследовании в зависимости от статуса генов *KRAS* и *NRAS*.

Аналогичный дизайн исследования был применен при оценке эффективности добавления панитумумаба к иринотекану во 2-й линии лечения больных мРТК. Уже доступны результаты исследования в популяции больных с диким типом всего гена *RAS* и *BRAF*. Именно в этой группе авторы получили значимое увеличение медианы времени до прогрессирования и тенденцию к более высоким показателям продолжительности жизни в группе с панитумумабом: отношение рисков (ОР) 0,68 и 0,92 соответственно. Интересно отметить, что в группе с мутацией в гене *BRAF* комбинация с панитумумабом имела тенденцию к ухудшению выживаемости пациентов: ОР 1,4 [8].

Еще одно крупное рандомизированное исследование в группе пациентов с прогрессированием после оксалиплатин-содержащих режимов 1-й линии — исследование 20050181. Более 1100 больных были рандомизированы или в группу FOLFIRI + панитумумаб, или в группу FOLFIRI. Из них 415 пациентов имели дикий тип гена *KRAS* и *NRAS*. Среди этих пациентов режим с панитумумабом привел к более высоким показателям времени до прогрессирования и продолжительности жизни: ОР 0,695 ($p = 0,006$) и 0,803 ($p = 0,08$) соответственно. Интересно отметить, что при подгрупповом анализе эффект добавления панитумумаба к FOLFIRI был наиболее выражен в группе пациентов, получавших оксалиплатин в 1-й линии (ОР 0,72; $p = 0,0013$). При отсутствии оксалиплатина в 1-й линии лечения эффекта от добавления панитумумаба не наблюдалось (ОР 0,95) [9, 10].

В исследовании I/II рандомизированной фазы POSEIDON провели сравнение 2 дозовых режимов

ингибитора интегринов абитузумаба (500 мг и 1000 мг) в комбинации с цетуксимабом и иринотеканом и режима иринотекан с цетуксимабом во 2-й линии терапии больных РТК и диким типом гена *KRAS* с прогрессированием после оксалиплатин-содержащей 1-й линии лечения. В исследование были включены 216 пациентов. Группы сравнения не различались по основным прогностическим факторам. Медиана времени до прогрессирования не различалась между группами: 5,4; 5,6 и 5,6 мес соответственно. Отмечалась некоторая тенденция к лучшим показателям общей выживаемости в группе с ингибитором интегринов (медиана продолжительности жизни: 15,0; 14,4 и 11,6 мес соответственно). Однако в группе с высокой экспрессией интегринов $\nu\beta 6$ терапия абитузумабом значительно улучшило общую выживаемость в сравнении с режимом цетуксимаб и иринотекан (ОР 0,48), так же как и частоту достижения объективного ответа (31 против 16 %). Кроме предикторных свойств, экспрессия данного маркера была ассоциирована с благоприятным прогнозом течения болезни [11].

Что касается бевацизумаба во 2-й линии терапии при прогрессировании на оксалиплатин-содержащих комбинациях в 1-й линии, то таких исследований III фазы не проводилось. В литературе представлены результаты метаанализа 11 исследований II фазы с бевацизумабом в комбинации с FOLFIRI во 2-й линии у данной популяции больных. При анализе объединенных данных 11 исследований объективный ответ в среднем достигался у 26,4 % (22,5–30,8 %) пациентов, взвешенная медиана времени до прогрессирования составила 8,3 мес (3,9–11,6 мес), продолжительности жизни – 17,2 мес (10,9–22,4 мес). Данные результаты сопоставимы с исследованиями анти-EGFR-препаратами во 2-й линии в данной группе пациентов [12].

Другим антиангиогенным подходом служит назначение во 2-й линии препарата афлиберцепт. В отличие от бевацизумаба, новый препарат афлиберцепт является ловушкой для нескольких ростовых факторов – всех изоформ VEGF – А и В, а также плацентарного фактора роста (PIGF). В 2011 г. были представлены результаты рандомизированного исследования эффективности афлиберцепта во 2-й линии терапии мРТК в комбинации с FOLFIRI у пациентов с прогрессированием болезни на фоне оксалиплатин-содержащей ХТ. Было показано, что добавление антиангиогенного препарата улучшает показатели продолжительности жизни (ОР 0,817; $p = 0,0032$), времени до прогрессирования (ОР 0,758; $p = 0,00007$) и частоту объективного эффекта (19,8 против 11,1 %; $p = 0,0001$) [13].

Исследователи не остановились на достигнутых результатах, решив определить, чем пациенты с ответом на терапию афлиберцептом отличаются клинически от пациентов, не ответивших на лечение афлибер-

цептом. К неблагоприятным предикторным факторам относились прогрессирование болезни в течение 6 мес с момента окончания адъювантной ХТ, низкий функциональный статус пациента (ECOG 2), поражение метастазами 2 и более областей. При исключении из анализа пациентов с данными факторами значительно улучшились показатели выживаемости в режиме FOLFIRI + афлиберцепт (ОР 0,71) [14]. Таким образом, применяя данные факторы, можно отбирать пациентов на терапию FOLFIRI + афлиберцепт. Отметим, что по результатам рандомизированного исследования II фазы в 1-й линии терапии мРТК комбинация FOLFOX + афлиберцепт оказалась неэффективной и к применению не рекомендуется [15].

Таким образом, у пациентов с прогрессированием после оксалиплатина и фторпиримидинов в 1-й линии терапии в случае мутации в гене *RAS* возможно назначение режима FOLFIRI + бевацизумаб. При диком типе гена *RAS* – у доктора и пациента имеется выбор между комбинацией FOLFIRI с анти-EGFR или FOLFIRI с антиангиогенными моноклональными антителами.

Первая линия терапии с включением бевацизумаба

В предклинических работах было показано, что продолжение воздействия антиангиогенными препаратами в процессе прогрессирования опухоли толстой кишки оказывается эффективным. Клинически было проведено несколько крупных ретроспективных исследований по оценке течения болезни при прогрессировании на фоне комбинации химиопрепаратов с бевацизумабом в 1-й линии лечения – пациенты или не получали лечения, или происходила замена химиопрепаратов и отмена бевацизумаба, или продолжалась терапия бевацизумабом, а менялась лишь химиотерапевтическая составляющая режима лечения. Так, в исследовании BRITe медиана времени до прогрессирования в группе с продолжением бевацизумаба была значительно выше в сравнении с прекращением бевацизумаба: 19,2 против 9,5 мес ($p < 0,001$). Отметим, что в группе пациентов, которым не проводилась терапия 2-й линии, медиана времени до прогрессирования составила 3,6 мес. Авторы исследования подчеркнули, что подход продолжения антиангиогенного препарата при прогрессировании реализовался независимо от характера 1-й линии ХТ (иринотекан или оксалиплатин-содержащие режимы) [16]. Аналогичные результаты были достигнуты и в исследовании ARIES [17]. Полученные результаты стали предпосылкой к проведению проспективного рандомизированного исследования III фазы.

В исследовании TML18147 больные мРТК ($n = 820$) с прогрессированием болезни после как минимум 3 мес ХТ бевацизумабом были рандомизированы на 2 группы: продолжение бевацизумаба со сменой химиотерапевтического режима или отмена беваци-

зумаба и назначение альтернативной химиотерапевтической комбинации. Медиана продолжительности жизни в группе больных, получавших бевацизумаб и во 2-й линии, составила 11,2 мес по сравнению с контрольной группой — 9,8 мес ($p = 0,0062$). Медиана времени без прогрессирования — 5,7 и 4,1 мес соответственно ($p < 0,001$). Продолжение антиангиогенной терапии и во 2-й линии лечения не привело к значимому увеличению числа осложнений III–IV степени, в том числе и осложнений, характерных для бевацизумаба. При поданализе авторы показали, что данный антиангиогенный подход эффективен, так же как и при ретроспективных исследованиях, независимо от химиотерапевтического режима в 1-й линии лечения. Однако у женщин, а также у пациентов с низким соматическим статусом продолжение бевацизумаба во 2-й линии не приводило к значимому улучшению показателей выживаемости (ОР 0,99 и 0,87 соответственно) [18].

В 2013 г. были представлены результаты менее известного проспективного рандомизированного исследования III фазы по оценке эффективности продолжения применения бевацизумаба во 2-й линии лечения — BEBYR. В отличие от исследования TML18147, в 1-й линии лечения допускалось назначение комбинации бевацизумаба с любым химиотерапевтическим компонентом, а не только оксалиплатин- или иринотекан-содержащих схем. Были рандомизированы 184 пациента. И несмотря на расширение популяции включенных в исследование больных, авторы также получили повышение показателей времени до прогрессирования (ОР 0,66; $p = 0,0065$) и статистически незначимое повышение продолжительности жизни (ОР 0,75; $p = 0,11$) в группе терапии бевацизумабом. При подгрупповом анализе не подтвердилось предикторного значения пола пациента, но эффект от продолжения бевацизумаба во 2-й линии, так же как и в исследовании TML18147, не отмечен в группе больных с низким функциональным статусом (ОР 0,86). С другой стороны, эффект от продолжения терапии бевацизумабом наблюдался независимо от длительности применения в 1-й линии (≤ 3 и > 3 мес) [19]. В исследовании TML18147 длительность терапии бевацизумабом в 1-й линии лечения менее 3 мес являлось критерием невключения.

В процессе терапии бевацизумабом происходит снижение концентрации мишени к бевацизумабу — VEGF, однако опухоль и опухолевое микроокружение начинают продуцировать другие ангиогенные факторы, тем самым вновь стимулируя ангиогенез. Это было продемонстрировано в исследовании различных факторов ангиогенеза в процессе терапии 46 больных РТК комбинацией FOLFIRI + бевацизумаб. Отмечено достоверное снижение уровня VEGF в сыворотке крови, но значимое повышение уровня интерлейкина-8 и PlGF, обладающих ангиогенными

свойствами и достигающих максимальных значений при прогрессировании заболевания [20]. Аналогичные результаты были получены при изучении динамики факторов ангиогенеза при терапии режимом FOLFOXIRI + бевацизумаб [21, 22]. Это послужило предпосылкой к разработке нового антиангиогенного препарата, о котором говорилось выше, — афлиберцепта.

В данном разделе статьи нам интересен поданализ исследования VELOUR в группе пациентов, получавших бевацизумаб в 1-й линии лечения, — это практически треть пациентов, включенных в исследование. Продолжение антиангиогенной терапии афлиберцептом в данной подгруппе было эффективным преимущественно у пациентов с хорошим функциональным статусом (ECOG 0–1), отсутствием прогрессирования в течение 6 мес с момента окончания адъювантной ХТ, поражением метастазами не более 1 области (ОР 0,74) [14]. При оценке токсичности афлиберцепта в группе пациентов, получавших в 1-й линии бевацизумаб, отметим, что применение афлиберцепта в комбинации с FOLFIRI ассоциировано не только с осложнениями, характерными для антиангиогенных препаратов, но и с большим процентом диарей, нейтропений [14].

В январе 2015 г. были представлены результаты исследования RIASE по сравнению рамуцирумаба и плацебо в комбинации с FOLFIRI во 2-й линии терапии больных мРТК после прогрессирования на режимах с оксалиплатином, фторпиримидинами и бевацизумабом. Рамуцирумаб в отличие от бевацизумаба и афлиберцепта представляет собой моноклональное антитело к рецептору сосудисто-эндотелиального фактора роста — VEGFR2. В группе с исследуемым препаратом показатели выживаемости без прогрессирования и продолжительности жизни были статистически значимо лучше в сравнении с плацебо: медианы выживаемости без прогрессирования составили 5,7 против 4,5 мес (ОР 0,79; 95 % ДИ 0,70–0,90; $p = 0,0005$); медианы продолжительности жизни — 13,3 и 11,7 мес (ОР 0,84; 95 % ДИ 0,73–0,98; $p = 0,0219$). Однако частота достижения объективного ответа была одинаковой между группами сравнения: 13,4 против 12,5 % [23].

Меньше данных по возможности переключения с бевацизумаба на анти-EGFR моноклональные антитела во 2-й линии терапии у больных с диким типом гена *RAS*. В этом контексте доступны результаты поданализа исследования 20081050 — сравнения режима FOLFIRI + панитумумаб и FOLFIRI, о котором детально говорилось выше. Отметим, что 115 пациентов в данном исследовании получали бевацизумаб в 1-й линии терапии. При этом именно в этой субпопуляции эффект от добавления панитумумаба был более выражен в сравнении с группой без бевацизумаба: ОР 0,65 и 0,86 соответственно [24]. Тем самым в группе паци-

ентов с диким типом гена *RAS* при прогрессировании на фоне бевацизумаба возможно назначать комбинации как с анти-EGFR-препаратами, так и с моноклональными антителами с антиангиогенным механизмом действия.

Проведено лишь одно сравнительное исследование II фазы по оценке режимов FOLFIRI + бевацизумаб и FOLFIRI + панитумумаб при прогрессировании после режимов с оксалиплатином и бевацизумабом в 1-й линии лечения. Статистическая гипотеза в исследовании отсутствовала, были рандомизированы 182 пациента с диким типом гена *KRAS*. При этом до времени написания данного обзора не представлено поданализа в зависимости от статуса всего гена *RAS*. При сравнении режимов не было выявлено статистически значимых различий между панитумумабом и бевацизумабом ни в отношении времени до прогрессирования, ни в отношении продолжительности жизни: ОР 1,01 и 1,06 соответственно [9].

Таким образом, у пациентов, которым проводилась терапия бевацизумабом в 1-й линии, продолжение лечения антиангиогенными препаратами (бевацизумабом или афлиберцептом) во 2-й линии улучшает показатели выживаемости. Эффект от продолжения антиангиогенной терапии наблюдается во 2-й линии и наиболее выражен у пациентов с ECOG 0–1, мужского пола (бевацизумаб), с поражением метастазами ≤ 1 области, отсутствием адъювантной ХТ в анамнезе (афлиберцепт). Не менее эффективно и назначение ХТ с анти-EGFR-препаратами после бевацизумаба при диком типе гена *RAS* (прямого сравнения данных стратегий в III фазе исследований не проводилось).

Первая линия терапия с включением анти-EGFR-препаратов

Для определения возможности оценки эффективности терапии 2-й линии при прогрессировании на фоне анти-EGFR-препаратов в 1-й линии можно обратиться к результатам поданализов рандомизированных исследований 1-й линии FIRE-3 и PEAK.

В исследовании III фазы FIRE-3 проведено сравнение комбинаций FOLFIRI с цетуксимабом и FOLFIRI с бевацизумабом у больных мРТК и диким типом гена *KRAS* экзона 2. В анализ были включены 526 больных. Частота объективных ответов, медианы времени до прогрессирования не различались между группами сравнения с цетуксимабом и бевацизумабом: 62 против 58 % и 10 против 10,3 мес соответственно. Однако медиана продолжительности жизни была значимо выше в группе с цетуксимабом: 28,7 против 25 мес (ОР 0,77; 95 % ДИ 0,62–0,96; $p = 0,017$). При запланированном поданализе по популяции больных

с диким типом всего гена *RAS* (*KRAS* и *NRAS*) частота объективных ответов и время до прогрессирования по-прежнему не отличались в группах цетуксимаба и бевацизумаба, однако различие между медианами продолжительности жизни увеличились до 7,5 мес (ОР 0,7; 95 % ДИ 0,53–0,92, $p = 0,011$) [24]. При оценке характера 2-й линии лечения было отмечено, что в группе пациентов с цетуксимабом наиболее длительная средняя продолжительность терапии 2-й линии достигалась, если пациенты получали во 2-й линии режимы с бевацизумабом, – 29,3 мес (0,3–131,3 мес), тогда как в случае продолжения анти-EGFR-терапии во 2-й линии – 10,1 мес (0,3–83,9 мес), ХТ без таргетных препаратов – 13,4 мес (0,3–103,4 мес) [25].

В рандомизированном исследовании II фазы PEAK проводилось сравнение эффективности терапии режимом FOLFOX + панитумумаб и FOLFOX + бевацизумаб в качестве 1-й линии лечения больных мРТК. По обновленным данным при диком типе гена *RAS* медиана продолжительности жизни в группе панитумумаба составила 41,3 против 28,9 мес в группе с бевацизумабом. При этом длительная выживаемость в группе с панитумумабом оставалась высокой независимо от того, назначался ли бевацизумаб во 2-й линии терапии или нет [26].

Таким образом, можно сделать вывод, что при прогрессировании на комбинациях с анти-EGFR-препаратами в 1-й линии наилучшие показатели отмечают-ся при переключении на комбинации с бевацизумабом.

Заключение

Для выбора таргетного препарата во 2-й линии лечения необходимо учитывать характер 1-й линии терапии, клинические факторы, а также молекулярные особенности опухоли. Это позволит не только улучшить показатели выживаемости, но и предотвратит назначение неэффективного и токсичного лечения у определенной группы больных. Рассмотрев 4 основных варианта развития событий в лечении больных мРТК, отметим, что возможно также получение пациентами как фторпиримидинов в монорежиме, так и агрессивного лечения по схеме FOLFOXIRI +/- моноклональные антитела в 1-й линии лечения. К сожалению, данные 3 фаз исследований в данных клинических ситуациях – минимальны. Поэтому тут уже необходимо ориентироваться на результаты небольших исследований и собственный опыт. Напомним, что в запасе у клинициста есть опции реинтродукции химиотерапевтических режимов и таргетных препаратов, назначение препаратов, исследующихся или зарегистрированных в 3-й линии терапии РТК, например регорафениб, TAS-102. Однако это тема для отдельного обзора.

1. Tournigand C., André T., Achille E. et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004;22(2):229–37.
2. Grothey A., Sargent D. Overall survival of patients with advanced colorectal cancer correlates with availability of fluorouracil, irinotecan, and oxaliplatin regardless of whether doublet or single-agent therapy is used first line. *J Clin Oncol* 2005 Dec 20;23(36):9441–2.
3. Schmoll H.J., Van Cutsem E., Stein A. et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol* 2012 Oct;23(10):2479–516.
4. Giantonio B.J., Catalano P.J., Meropol N.J. et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007 Apr 20;25(12):1539–44.
5. Tamagawa H., Iwamoto S., Takahashi T. et al. FOLFIRI plus bevacizumab (bev) as second-line therapy in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) who have failed first-line bev plus oxaliplatin based therapy: The randomized phase III EAGLE study. *JCO suppl. ASCO* 2013, abs 3516.
6. Hong Y.S., Kim H.J., Park S.J. et al. Second-line cetuximab/irinotecan versus oxaliplatin/fluoropyrimidines for metastatic colorectal cancer with wild-type KRAS. *Cancer Sci* 2013 Apr;104(4):473–80.
7. Sobrero A.F., Maurel J., Fehrenbacher L. et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008 May 10;26(14):2311–9.
8. Seymour M.T., Brown S.R., Middleton G. et al. Panitumumab and irinotecan versus irinotecan alone for patients with KRAS wild-type, fluorouracil-resistant advanced colorectal cancer (PICCOLO): a prospectively stratified randomised trial. *Lancet Oncol* 2013 Jul;14(8):749–59.
9. Peeters M., Price T.J., Cervantes A. et al. Final results from a randomized phase 3 study of FOLFIRI (+/-) panitumumab for second-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2014 Jan;25(1):107–16.
10. Peeters M., Oliner K.S., Price T.J. et al. Updated analysis of KRAS/NRAS and BRAF mutations in study 20050181 of panitumumab (pmab) plus FOLFIRI for second-line treatment (tx) of metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 2014;32:5s (suppl; abstr 3568).
11. Élez E., Kocáková I., Höhler T. et al. Abituzumab combined with cetuximab plus irinotecan as second-line treatment for patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: The POSEIDON phase I trial/ randomized phase II trial. *Ann Oncol* 2014;25(suppl 4):iv167–209.
12. Beretta G.D., Petrelli F., Stinco S. et al. FOLFIRI + bevacizumab as second-line therapy for metastatic colorectal cancer pretreated with oxaliplatin: a pooled analysis of published trials. *Med Oncol* 2013 Mar;30(1):486.
13. Van Cutsem E., Dico M., Geva R. et al. The diagnosis and management of gastric cancer: expert discussion and recommendations from the 12th ESMO/World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, 2010. *Ann Oncol* 2011 Jun; 22 Suppl 5:v1–9.
14. Chau I., Joulain F., Iqbal S.U., Bridgewater J. A VELOUR post hoc subset analysis: prognostic groups and treatment outcomes in patients with metastatic colorectal cancer treated with aflibercept and FOLFIRI. *BMC Cancer* 2014;14:605. doi: 10.1186/1471-2407-14-605.
15. Pericay C., Folprecht G., Saunders M. et al. Phase 2 randomized, noncomparative open-label study of aflibercept and modified FOLFOX6 in the first line treatment of metastatic colorectal cancer (AFFIRM). *Ann Oncol* 2012;23(Suppl 4):iv16, abstr. 0024.
16. Grothey A., Sugrue M.M., Purdie D.M. et al. Bevacizumab beyond first progression is associated with prolonged overall survival in metastatic colorectal cancer: results from a large observational cohort study (BRiTE). *J Clin Oncol* 2008 Nov 20;26(33):5326–34.
17. Bendell J.C., Bekaii-Saab T.S., Cohn A.L. et al. Treatment patterns and clinical outcomes in patients with metastatic colorectal cancer initially treated with FOLFOX-bevacizumab or FOLFIRI-bevacizumab: results from ARIES, a bevacizumab observational cohort study. *Oncologist* 2012;17(12):1486–95.
18. Bennaoua J., Sastre J., Arnold D. et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013 Jan;14(1):29–37.
19. Masi G., Loupakis F., Salvatore L. et al. Second-line chemotherapy (CT) with or without bevacizumab (BV) in metastatic colorectal cancer (mCRC) patients (pts) who progressed to a first-line treatment containing BV: Updated results of the phase III “BEBYP” trial by the Gruppo Oncologico Nord Ovest (GONO). *J Clin Oncol* 2013;31:15 (suppl; abstr 3615).
20. Kopetz S., Hoff P.M., Morris J.S. et al. Phase II trial of infusional fluorouracil, irinotecan, and bevacizumab for metastatic colorectal cancer: efficacy and circulating angiogenic biomarkers associated with therapeutic resistance. *J Clin Oncol* 2010 Jan 20;28(3):453–9.
21. Loupakis F., Cremolini C., Fioravanti A. et al. Pharmacodynamic and pharmacogenetic angiogenesis-related markers of first-line FOLFOXIRI plus bevacizumab schedule in metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2011 Apr 12;104(8):1262–9.
22. Masi G., Loupakis F., Salvatore L. et al. Bevacizumab with FOLFOXIRI (irinotecan, oxaliplatin, fluorouracil, and folinate) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:845–52.
23. Tabernero J., Cohn A.L., Obermannova R. et al. RAISE: A randomized, double-blind, multicenter phase III study of irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil (FOLFIRI) plus ramucirumab (RAM) or placebo (PBO) in patients (pts) with metastatic colorectal carcinoma (CRC) progressive during or following first-line combination therapy with bevacizumab (bev), oxaliplatin (ox), and a fluoropyrimidine (fp). *J Clin Oncol* 2015;33(suppl 3; abstr 512).
24. Heinemann V., von Weikersthal L.F., Decker T. et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1065–75.
25. Modest D.P., Stintzing S., von Weikersthal L.F. et al. Second-line therapies in patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer (mCRC) after first-line therapy with FOLFIRI in combination with cetuximab or bevacizumab in the AIO KRK0306 (FIRE 3) trial. *J Clin Oncol* 2014;32:5s (suppl; abstr 3558°).
26. Rivera F., Schwartzberg L.S., Karthaus M. et al. Extended RAS analysis and subsequent anti-EGFR and anti-VEGF treatment (tx) in PEAK: A first-line phase 2 study of FOLFOX6 + panitumumab (pmab) or bevacizumab (bev) in metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 2014;32:5s (suppl; abstr 3629).

Аспирационное дренирование полости малого таза как способ консервативного лечения несостоятельности швов низкорасположенного колоректального анастомоза

Ф.Ш. Ахметзянов^{1,3}, Н.Т. Шайхутдинов², Ф.Ф. Ахметзянова¹, Н.А. Валиев², З.Н. Шемеунова², В.И. Егоров¹

¹ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России;
Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49;

²ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан»;
Россия, 420029, Казань, ул. Сибирский тракт, 29;

³Приволжский филиал ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»;
Россия, 420029, Казань, ул. Сибирский тракт, 29

Контакты: Фоат Шайхутдинович Ахметзянов akhmetzyanov@mail.ru

Цель. Изучить эффективность применения двухпросветных дренажей «труба в трубе», устанавливаемых в полости малого таза по разработанной авторами методике для консервативного лечения несостоятельности швов колоректального анастомоза (КРА).

Материал и методы. Проанализированы данные 124 пациентов, оперированных в 2 хирургических отделениях базы № 2 РКОД МЗ РТ, у которых операция завершена формированием КРА и проводилось аспирационное дренирование полости малого таза двухпросветными дренажами конструкции авторов, устанавливаемыми в забрюшинной части полости малого таза через прокол на передней брюшной стенке. Ни одному пациенту превентивная кишечная стома не накладывалась.

Результаты. После операции умерли 4 (3,2 %) из 124 больных. У 21 (16,9 %) пациента наступила несостоятельность швов КРА, которую у всех удалось разрешить консервативным способом.

Вывод. Полученные нами данные позволяют говорить об эффективности применения данной методики дренирования полости малого таза при несостоятельности швов КРА.

Ключевые слова: рак прямой кишки, колоректальный анастомоз, несостоятельность швов, гнойно-септические осложнения, аспирационное дренирование, дренаж «труба в трубе»

DOI: 10.17650/2220-3478-2015-1-43-48

Aspirating drainage of the cavity of the lesser pelvis as a way of conservative treatment of low-lying colorectal anastomotic leak

F.Sh. Akhmetzyanov^{1,3}, N.T. Shayhutdinov², F.F. Akhmetzyanova¹, N.A. Valiev², Z.N. Shemeunova², V.I. Egorov¹

¹Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia; 49 Butlerova St., Kazan, 420012, Russia;

²Republican Clinical Oncology Center, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; 29 Sibirskiy Trakt St., Kazan, 420029, Russia;

³Privolzhsky Branch of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center; 29 Sibirskiy Trakt St., Kazan, 420029, Russia

Aim. Examination of efficacy of the double-lumen “pipe in pipe” drainage set mounted in the cavity of the lesser pelvis by the method developed by the authors for conservative treatment of colorectal anastomotic leak.

Material and methods. Data have been analyzed for 124 patients operated in two surgeries of the base No.2 of the Republican Clinical Oncologic Dispensary of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, whose surgery was completed with formation of colorectal anastomosis; aspirating drainage of the cavity of the lesser pelvis was performed with double-lumen drainage of the authors' design, mounted in the retroperitoneal part of the cavity of the lesser pelvis through a puncture in the anterior abdominal wall. No patient was applied a preventive intestinal stoma.

Results. 4 (3.2 %) out of 124 patients died after surgeries. 21 (16.9 %) patients experienced colorectal anastomotic leak, which was resolved in a conservative manner in all patients.

Conclusion. Our data allow us to speak about the efficacy of this technique of drainage of the cavity of the lesser pelvis in colorectal anastomotic leak.

Key words: rectal cancer, colorectal anastomosis, leak, purulent-septic complications, aspirating drainage, “pipe in pipe” drainage

Введение

Заболеваемость раком прямой кишки (РПК) в Российской Федерации за период 1998–2012 гг. выросла с 12,2 до 16,7 на 100 тыс. населения [1]. Доля сфинктеросохраняющих операций при РПК в по-

следнее время, по данным литературы, составляет до 80 % [2].

Одними из наиболее грозных осложнений после сфинктеросохраняющих операций являются несостоятельность швов колоректального анастомоза (КРА)

и гнойно-септические осложнения (ГСО). Частота несостоятельности швов колоректальных и колоанальных анастомозов остается высокой и составляет, по данным различных авторов, от 6 до 40 % [3–7]. При этом многими авторами отмечается, что риск развития несостоятельности швов анастомозов особенно высок при расположении анастомоза на высоте ниже 6 см от анокутанной линии [8]. В связи с высокой частотой несостоятельности швов КРА распространено использование превентивных кишечных стом с целью временно отключить зону сформированного анастомоза от пассажа каловых масс, частота таких стом достигает 84 % [9–11]. Частота ГСО (нагноения лапаротомных, промежностных, параколостомических ран, перитониты, абсцессы брюшной полости и малого таза и др.), по данным литературы, достигает 6–25 % [4, 12, 13]. В связи с этим профилактика и лечение вышеназванных осложнений сохраняет свою актуальность.

Большую роль в профилактике ГСО играет дренирование полости малого таза. Наиболее распространенным способом ее дренирования является использование однопросветных дренажей и установка их через прокол кожи в области промежности. В.Д. Федоров и его ученики [14, 15] после внутрибрюшных резекций с низкорасположенным КРА в забрюшинную часть полости малого таза устанавливают две однопросветные трубки, через которые в послеоперационном периоде проводят ежедневное промывание антисептическими растворами. При этом в 16,4 % случаев наблюдаются гнойно-воспалительные явления со стороны полости малого таза [15].

Предлагается множество способов лечения несостоятельности швов КРА. Наиболее распространенный — формирование разгрузочной двустольной или одностольной колостомы после разъединения анастомоза. Однако способ требует проведения релапаротомии с тотальной ревизией брюшной полости и санацией всей брюшной полости, что является травматичным вмешательством и повышает риск осложнений и летальности [16].

П.Г. Брюсов и соавт. [17] после диагностики несостоятельности швов КРА предлагают формировать трансверзостому через минилапаротомию с дальнейшим промыванием раствором антисептика отключенной кишки и брюшной полости через трубку, введенную в отводящий отдел трансверзостомы, при этом промывные воды, попадающие через дефект в анастомозе в брюшную полость, выводятся по дренажам, введенным через разрезы в подвздошных областях к зоне анастомоза, в полость таза и боковые каналы брюшной полости. Проводят лаваж до отсутствия в промывных водах примеси гноя. В последующем производят закрытие трансверзостомы.

В.Д. Федоров [15] предлагает способ лечения несостоятельности швов анастомоза после внутрибрюш-

ной резекции прямой кишки методом высоких очистительных клизм: при появлении клинических признаков несостоятельности швов анастомоза без симптомов перитонита выполняется проктография, при которой отмечается незначительное попадание контраста в параректальную клетчатку. Через анус проводят зонд и 1 раз в сутки делают очистительные клизмы. Промывают пресакральное пространство через установленный ранее дренаж раствором диоксида 4–5 раз в сутки. Процедура проводится до ликвидации нагноительного процесса в малом тазу.

В.В. Яновой и соавт. [18] проводят консервативное лечение несостоятельности швов толстокишечного анастомоза методом кишечного лаважа, что осуществляется следующим образом: при появлении клинических признаков несостоятельности швов анастомоза, при частичном его дефекте без явлений перитонита трансазально устанавливают зонд в двенадцатиперстную кишку, по которому вводят 9–12 л изотонического раствора со скоростью 2,5–3 л в час, после чего зонд удаляют. Лаваж проводят однократно или дважды с интервалом в 10 дней.

Мы предлагаем иной метод дренирования полости малого таза после внутрибрюшных резекций с низкорасположенным КРА [19]. В забрюшинную часть полости малого таза через прокол передней брюшной стенки устанавливается двухпросветный аспирационный дренаж «труба в трубе» [20], с помощью которого происходит постоянная аспирация содержимого из полости малого таза вакуумным насосом. Промывание полости малого таза в послеоперационном периоде не проводится. Схема дренирования представлена на рис. 1.

Предлагаемый нами метод лечения несостоятельности швов КРА основан на использовании аспирационных дренажей «труба в трубе», установленных еще при операции в забрюшинную часть полости малого таза [19, 20]. При констатации факта клинически

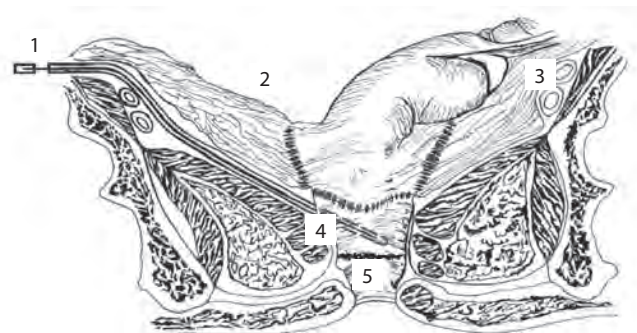


Рис. 1. Схема дренирования после низкой внутрибрюшной резекции прямой кишки с забрюшинным расположением КРА. Вид полости малого таза после восстановления целостности брюшины: 1 — дренаж «труба в трубе», проведенная в полость малого таза забрюшинно через прокол передней брюшной стенки; 2 — брюшная полость; 3 — наружные подвздошные сосуды; 4 — забрюшинная часть полости малого таза; 5 — КРА

значимой несостоятельности швов КРА (поступление по дренажу отделяемого толстокишечного характера) происходит оценка состояния пациента. При отсутствии симптомов интоксикации и клиники перитонита (100 % среди наблюдаемых пациентов) проводят консервативное лечение. Сразу делают посев отделяемого из забрюшинного дренажа на микрофлору и чувствительность к антибиотикам. Профилактически, до получения результатов бактериологического исследования пациенту назначали антибиотики широкого спектра действия. После диагностики несостоятельности швов КРА назначали голод не менее чем на 3 сут при позднем появлении несостоятельности швов анастомоза (на 8–10-е сутки), не менее чем на 1 нед — при раннем (на 4–5-е сутки).

Проводится мониторинг лейкоцитарной формулы и динамический клинический осмотр. Назначается инфузионная терапия и нутритивная поддержка на время голода. В дальнейшем проводится оценка дефекта анастомоза с помощью водорастворимого йода, так как именно этот метод является наиболее щадящим для КРА по сравнению с фиброколоноскопией и проктографией, а способ установки дренажа позволяет выполнить данное обследование достаточно информативно. Всем больным проводилось пальцевое исследование прямой кишки для оценки дефекта КРА.

После оценки дефекта анастомоза назначается питье, бульоны. Сроки удаления дренажей индивидуальны, в наших наблюдениях минимальный срок составил 10 сут после установления несостоятельности швов анастомоза, за этот срок под постоянной аспирацией кишечного содержимого наступает демаркация по ходу дренажа. После удаления дренажа отделяемого не наблюдается, а еще через день больного выписывают из стационара.

Целью данного исследования было изучение эффективности применения двухпросветных дренажей «труба в трубе», устанавливаемых по разработанной методике для консервативного лечения несостоятельности швов КРА.

Материалы и методы

Анализу подвергнуты данные 124 пациентов, которым на базе №2 РКВД МЗ РТ в период с января 2011 по январь 2015 г. выполнялись внутрибрюшные резекции прямой кишки с формированием забрюшинного КРА с установкой двухпросветных дренажей нашей конструкции в забрюшинную часть полости малого таза по разработанной методике через прокол на передней брюшной стенке. Непрерывность толстой кишки восстанавливалась формированием КРА ручным или аппаратным способом. Ни одному пациенту превентивная кишечная стома не накладывалась.

Демографические, нозологические данные, детали операции, данные о послеоперационных осложнениях и летальности, гистологические данные внесены

в электронную архивную базу. Предоперационные обследования включали такие обязательные методы диагностики, как фиброколоноскопия, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, малого таза, почек, рентгенография органов грудной клетки, ирригография, а для оценки дефекта анастомоза проводились пальцевое исследование и контрастное исследование полости малого таза через забрюшинный дренаж. Оцениваемые параметры включали в себя пол, возраст, индекс массы тела, физическое состояние по ASA (American Society of Anesthesiologists), TNM опухоли, высоту расположения опухоли от ануса, объем операции, высоту расположения опухоли, сопутствующая патология, дефект анастомоза.

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа в соответствии с результатами проверки сравниваемых совокупностей на нормальность распределения. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2007. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics 20. В случае анализа количественных показателей полученные нами данные, исходя из принадлежности к определенной группе пациентов, объединялись в вариационные ряды, в которых проводился расчет средних арифметических величин (M), средних квадратических отклонений (σ) и средних ошибок средней арифметической (m) по стандартным формулам. При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях использовался t -критерий Стьюдента. При этом было обнаружено, что все сравниваемые совокупности гомоскедастичны и в достаточной степени соответствуют закону нормального распределения. Сравнение показателей, измеренных в номинальной шкале, проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона. В случае анализа четырехпольных таблиц нами рассчитывался критерий χ^2 с поправкой Йейтса. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Из 124 пациентов женщин было 72, мужчин — 52. Медиана возраста — 66 года (от 34 до 89 лет). В послеоперационном периоде умерли 4 (3,2 %) из 124 больных, среди них нет пациентов, у которых диагностирована несостоятельность швов КРА. У 21 (16,9 %) из 124 больных в послеоперационном периоде диагностирована несостоятельность швов КРА, из них женщин было 10, мужчин — 11. У 3 из этих пациентов использовался аппаратный метод формирования анастомоза, у 18 — ручной двухрядный. Медиана развития несостоятельности швов КРА составила 7 сут

Таблица 1. Демографические и нозологические данные пациентов и результаты лечения

Параметры	n = 124	
	Абс. число	%
Пол		
Мужчины	52	41,9
Женщины	72	58,1
Состояние, ASA		
I–II	107	86,3
III–IV	17	13,7
Сопутствующая патология		
Сахарный диабет	12	9,6
Анемия	42	33,9
Ишемическая болезнь сердца (ИБС)	56	45,2
Острое нарушение мозгового кровообращения	5	4,0
Степень опухоли по Т		
T1	9	7,3
T2	14	11,3
T3	79	63,7
T4	22	17,7
Регионарные метастазы		
N0	83	66,9
N+	41	33,1
Отдаленные метастазы		
M0	104	83,9
M1	20	16,1
Вид операции		
Внутрибрюшная резекция прямой кишки	98	79,0
Комбинированная или сочетанная внутрибрюшная резекция прямой кишки	26	21,0
Вид анастомоза		
Ручной двухрядный конец в конец	110	88,7
Аппаратный	14	11,3
Послеоперационные осложнения		
Несостоятельность швов КРА	21	16,9
Паретическая кишечная непроходимость	1	0,8
Нагноение послеоперационной раны	1	0,8
Тромбофлебиты	2	1,6
Пневмония	3	2,4
Острый инфаркт миокарда	1	0,8
Перфорация язвы двенадцатиперстной кишки	1	0,8
Псевдомембранозный колит	1	0,8
Послеоперационная летальность	4	3,2
Причины летальности		
Повторный острый инфаркт миокарда	1	
Тромбоэмболия легочной артерии	1	
Спаечная кишечная непроходимость с некрозом тонкой кишки	1	
Стресс-язвы тонкой кишки	1	

Таблица 2. Зависимость несостоятельности КРА от среднего расстояния между опухолью и анусом

Наличие несостоятельности КРА	Расстояние от опухоли до ануса, см		t	p
	Min – max	M ± m		
Есть	5–16	11,8 ± 0,6	2,74	< 0,01
Нет	6–18	13,7 ± 0,3		
Итого:	5–18	13,4 ± 0,3	–	–

Таблица 3. Зависимость несостоятельности КРА от среднего расстояния между анастомозом и анусом

Наличие несостоятельности КРА	Расстояние от анастомоза до ануса, см		t	p
	Min – max	M ± m		
Есть	2–8	5,5 ± 0,4	4,36	< 0,01
Нет	3–13	7,7 ± 0,2		
Итого:	2–13	7,4 ± 0,2	–	–

(от 3 до 8 сут). Дефект анастомоза оценивался по результатам пальцевого исследования и с помощью контрастного исследования полости малого таза введением препарата водорастворимого йода по дренажу. Медиана размера дефекта составила 1,8 см (от 1 до 3 см). Медиана срока установленных дренажей составила 14 сут (от 10 до 21 сут). Медиана продолжительности послеоперационного койко-дня – 24 койко-дня (от 19 до 29).

Демографические и нозологические данные пациентов и результаты их лечения приведены в табл. 1.

Данные о расстоянии опухоли от ануса и КРА представлены в табл. 2 и 3.

По табл. 2 видно, что среднее расстояние между опухолью и анусом в зависимости от наличия несостоятельности КРА имело статистически значимые различия ($t = 2,74$; $p < 0,01$).

Различия среднего расстояния между анастомозом и анусом в зависимости от наличия несостоятельности КРА являются статистически значимыми ($t = 4,36$; $p < 0,01$) – табл. 3.

По остальным факторам статистически значимой зависимости не выявлено, но была прослежена прямая зависимость по некоторым показателям. Сводные данные о влиянии факторов на риск возникновения послеоперационного осложнения – несостоятельности КРА, имеющих клиническую и статистическую значимость, а также о направлении связи и значении соответствующих статистических критериев представлены в табл. 4.

Таким образом, статистически достоверным факторами, влияющими на риск возникновения несосто-

Таблица 4. Влияние факторов на риск возникновения несостоятельности КРА

№	Фактор риска	Статистический критерий	Направление связи	p
1	Женский пол	$\chi^2 = 0,77$	Прямая	$> 0,05$
2	ИБС	$\chi^2 = 2,86$	Прямая	$> 0,05$
3	Размеры первичной опухоли	$\chi^2 = 1,43$	Прямая	$> 0,05$
4	Наличие регионарных метастазов (N1 – N3)	$\chi^2 = 1,09$	Прямая	$> 0,05$
5	Возраст	t = 1,48	Прямая	$> 0,05$
6	Расстояние опухоли от ануса	t = 2,74	Обратная	$< 0,01$
7	Расстояние анастомоза от ануса	t = 4,36	Обратная	$< 0,01$

тельности швов КРА, являются высота расположения опухоли и высота сформированного анастомоза от ануса. По таким факторам, как женский пол, возраст, наличие регионарных метастазов, ИБС, выявлена прямая зависимость влияния на развитие несостоятельности швов КРА.

Ни одному пациенту не понадобилось повторной операции. С помощью установки аспирационных дренажей по разработанной методике несостоятельность швов КРА у всех разрешена консервативным способом.

Обсуждение

При классическом способе дренирования высокая частота инфицирования полости малого таза (16,4 % случаев) связана, по нашему мнению, с попаданием инфекции через проколы для дренажей после восстановления функционирования кишечника. Версию о вторичном инфицировании тазовой полости подтверждает отсутствие перитонита и низкий процент (0,8 %) нагноения срединной раны в наших наблюдениях.

У M.R. Lee et al. [21] при локализации опухоли на уровне и ниже 12 см от ануса частота несостоятельности швов КРА достигла 42 %. В наших же случаях в группе пациентов с несостоятельностью швов КРА средняя высота расположения опухоли составила $11,8 \pm 0,6$ см (от 5 до 16 см).

Превентивные кишечные стомы, как было сказано, накладываются с целью временно отключить зону

сформированного анастомоза, но они сами по себе не влияют на частоту несостоятельности швов КРА, а скорее служат для предотвращения осложнений, связанных непосредственно с несостоятельностью швов КРА [10, 11, 22]. Однако стоит заметить, что эти осложнения связаны напрямую со способом дренирования полости малого таза однопросветными дренажами (в наших наблюдениях у пациентов с несостоятельностью швов КРА опосредованных осложнений не диагностировано).

У всех наших пациентов несостоятельность швов КРА удалось разрешить консервативным способом именно благодаря использованию аспирационных дренажей и методу их установки собственной разработки.

Предлагаемый В.Д. Федоровым способ консервативного лечения несостоятельности швов КРА, на наш взгляд, имеет недостаток, так как изначально сам способ дренирования повышает риск инфицирования полости малого таза и развития ГСО.

Предлагаемый П.Г. Брюсовым метод лечения несостоятельности швов КРА включает в себя формирование кишечной стомы, что, на наш взгляд, не является необходимостью при использовании нашей методики дренирования полости малого таза. Повторные операции и наложение кишечных стом влекут за собой дополнительные осложнения [10, 11, 15, 22].

Предлагаемый метод В.В. Яновского является довольно трудоемкой и инвазивной процедурой, что усложняет его применение. К тому же в процессе лаважа происходит значительное вымывание микрофлоры кишечника, число факультативно-анаэробных микроорганизмов снижается более чем в 10 тыс. раз. У 5–9 % больных встречается также рвота [19].

Полученные результаты консервативного лечения несостоятельности швов КРА позволяют говорить о высокой эффективности аспирационного дренирования полости малого таза с использованием разработанных нами дренажей и методики их установки. Благодаря высокой аспирационной эффективности дренажей, обусловленной специальной системой отверстий, создаваемому турбулентному потоку и способу установки дренажей, в случае возникновения несостоятельности швов КРА происходит постоянная аспирация кишечного отделяемого из полости малого таза, тем самым предотвращаются нагноения в полости малого таза и развитие перитонита; снижаются расходы на лечение, связанные с повторными операциями и госпитализациями; отсутствует психологическая травма больного, связанная с наличием кишечной стомы.

ЛИТЕРАТУРА

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2012 году. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России. 2013. 232 с. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. State of cancer care to the population of Russia in 2012. M.: P.A. Herzen Moscow Scientific and Research Oncological Institute of the Ministry of Health of Russia, 2013. 232 p. (In Russ.)].
- Маркарян Д.Р., Царьков П.В., Никола В.В. и др. Мультидисциплинарный подход к плановому хирургическому лечению колоректального рака у пациентов старческого возраста. Хирургия 2012;2:4–13. [Markaryan D.R., Tsarkov P.V., Nikoda V.V. et al. A multidisciplinary approach to the planned surgical treatment of colorectal cancer in elderly patients. Khirurgiya = Surgery 2012; 2: 4–13 (In Russ.)].
- Александров В.Б. Рак прямой кишки. М: Вузовская книга, 2001. 208 с. [Alexandrov V.B. Rectal cancer. M: Universitetskaya kniga, 2001. 208 p. (In Russ.)].
- Ханевич М.Д., Шашолин М.А., Зязин А.А. Колоректальный рак: подготовка толстой кишки к операции. М.: МедЭкспертПресс; Петрозаводск: ИнтелТек; 2003. 136 с. [Khanevich M.D., Shasholin M.A., Zyazin A.A. Colorectal cancer: preparation of the colon for surgery. M.: MedExpertPress; Petrozavodsk: IntelTec; 2003. 136 p. (In Russ.)].
- Холдин С.А. Новообразования прямой и сигмовидной кишки. М.: Медицина, 1977. 504 с. [Kholdin S.A. Neoplasms of rectum and sigmoid. M.: Meditsina, 1977. 504 p. (In Russ.)].
- Warschkow R., Steffen T., Thierbach J. Risk factors for anastomotic leakage after rectal cancer resection and reconstruction with colectostomy. A retrospective study with bootstrap analysis. Ann Surg Oncol 2010;18(10):2772–82.
- Yang L., Huang X.E., Zhou J.N. Risk assessment on anastomotic leakage after rectal cancer surgery: an analysis of 753 patients. Asian Pac J Cancer Prev 2013;14(7):4447–53.
- Williams N.S., Nasmyth D.G., Jones D., Smith A.H. De-functioning stomas: a prospective controlled trial comparing loop ileostomy with loop transverse colostomy. Br J Surg 1986;73:566–70.
- Абелевич А.И., Комаров Д.В., Ларин А.А. и др. Нерешенные вопросы низкой передней резекции прямой кишки. Хирургия 2008;6:63–6. [Abelevich A.I., Komarov D.V., Larin A.A. et al. Outstanding issues of low anterior resection of rectum. Khirurgiya = Surgery 2008;6:63–6 (In Russ.)].
- Васильев С.В., Попов Д.Е., Григорян В.В. и др. Превентивные кишечные стомы в хирургии рака прямой кишки. Мат. научн.-практ. конф. с междунар. участием «Достижения и перспективы реабилитации в колопроктологии». СПб., 2007. С. 54–55. [Vasiliev S.V., Popov D.E., Grigoryan V.V. et al. Preventive intestinal stoma in surgery of rectal cancer. Math. scient-prac. conf. with int. participation "Achievements and prospects of rehabilitation in coloproctology". SPb., 2007. Pp. 54–55 (In Russ.)].
- Ем А.Е., Васильев С.В., Григорян В.В. и др. Применение превентивных кишечных стом в хирургическом лечении рака прямой кишки. Вопросы онкологии 2007;4:484–6. [Em A.E., Vasiliev S.V., Grigoryan V.V. et al. Use of preventive intestinal stoma in surgical treatment of rectal cancer. Voprosy onkologii = Issues of oncology 2007;4:484–6 (In Russ.)].
- Center M., Siegel R., Jemal A. Global Cancer Facts & Figures 2010. American Cancer Society, 2011. 58 p.
- Weaver M., Burdon D.V., Youngs D.J. Oral neomycin and erythromycin compared with single-dose systemic metronidazole and ceftriaxone prophylaxis in elective colorectal surgery. Am J Surg 1986;151:437–42.
- Одарюк Т.С., Воробьев Г.И., Шельгин Ю.А. Хирургия рака прямой кишки. М: Дедалус, 2005. 255 с. [Odaryuk T.S., Vorobiev G.I., Shelygin Y.A. Surgery of rectal cancer. M: Dedalus, 2005. 255 p. (In Russ.)].
- Федоров В.Д., Воробьев Г.И., Ривкин В.Л. Оперативная колопроктология: руководство для врачей. М.: ГНЦ проктологии, 1994. 432 с. [Fedorov V.D., Vorobiev G.I., Rivkin V.L. Operational coloproctology: manual for physicians. M.: SSC of proctology, 1994. 432 p. (In Russ.)].
- Алиев С.А. Тактика хирургического лечения послеоперационных осложнений у больных с обтурационной непроходимостью ободочной кишки опухолевой этиологии. Вестник хирургии им. И.И. Грекова 1999;3:66–70. [Aliiev S.A. Tactics of surgical treatment of postoperative complications in patients with obturative colon obstruction of tumor etiology. Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova = Grekov I.I. Bulletin of Surgery 1999;3:66–70 (In Russ.)].
- Брюсов П.Г., Иноятлов И.М., Переходов С.Н. Профилактика несостоятельности сигмоидальных анастомозов после передней резекции прямой кишки по поводу рака. Хирургия 1996;2:45–8. [Brusov P.G., Inoyatov I.M., Perekhodov S.N. Prevention of sigmoidectal anastomotic leak after anterior resection of the rectum in cancer. Khirurgiya = Surgery 1996;2:45–8 (In Russ.)].
- Яновой В.В., Жуков О.И., Кривша Ю.В. Полное кишечное промывание в комплексном лечении несостоятельности толстокишечных анастомозов. Вестник хирургии им. И.И. Грекова 1987;8:48–50. [Yanovoy V.V., Zhukov O.I., Krivsha Y.V. Full intestinal lavage in treatment of colonic anastomotic leak. Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova = Grekov I.I. Bulletin of Surgery 1987;8:48–50 (In Russ.)].
- Ахметзянов Ф.Ш., Шайхутдинов Н.Т., Ахметзянова Ф.Ф. Способ послеоперационного дренирования малого таза. Патент на изобретение № 2438603. Бюлл. № 1 от 2012 г. [Akhmetzyanov F.S., Shaykhutdinov N.T., Akhmetzyanova F.F. The method of postoperative drainage of pelvis. Invention patent No. 2438603. Bull. No.1 as of 2012 (In Russ.)].
- Ахметзянов Ф.Ш., Шайхутдинов Н.Т., Ахметзянова Ф.Ф. Дренаж послеоперационный «труба в трубу». Патент на изобретение № 100726. Бюлл. № 36 от 2010 г. [Akhmetzyanov F.S., Shaikhutdinov N.T., Akhmetzyanova F.F. Postoperative "pipe in pipe" drainage. Invention patent No.100726. Bull. No. 36 as of 2010 (In Russ.)].
- Lee M.R., Hong C.W., Yoon S.N. et al. Risk factors for anastomotic leakage after resection for rectal cancer. Hepatogastroenterology 2006;53(71):682–6.
- Царьков П.В., Ермаков Д.Ф., Тулина И.А. Факторы риска развития несостоятельности аппаратного анастомоза после выполнения передней и низкой передней резекции прямой кишки. В сб. Всеросс. форума «Пироговская хирургическая неделя». СПб., 2010. С. 416–417. [Tsarkov P.V., Ermakov D.F., Tulina I.A. Risk factors of stapled anastomosis leak development after anterior and low anterior resection of the rectum. In the coll. of the national forum "Pirogov surgical week". SPb., 2010. P. 416–417 (In Russ.)].

Особенности клинического течения метастатических и первичных опухолей яичников при раке толстой кишки

И.А. Джаниян, И.Г. Комаров, Ю.Г. Паяниди

ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Ирина Анатольевна Джаниян ikislichko@mail.ru

Цель исследования: изучение клинических особенностей опухолей яичников у больных раком толстой кишки (РТК) и определение роли комплексного подхода к их диагностике.

Материалы и методы исследования. Материалом для исследования служил архив ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН с 1989 по 2013 г. Включались больные РТК с метастазами в яичники или с синхронным или метастатическим раком яичников.

Результаты. В исследовании проанализирована 141 история болезни пациенток с установленным диагнозом РТК, из них 91 с метастатическим поражением яичников (1-я группа) и 50 пациенток с первично-множественным поражением яичников при РТК (2-я группа). В течение первого года опухоли яичников диагностированы у 74 (81,3 %) пациенток в 1-й группе и у 23 (46 %) — во 2-й. Пациентки во 2-й группе достоверно чаще были нерожавшими (9 (18,0 %) против 5 (5,5 + 2,3 %), $p < 0,05$), реже имели семейный анамнез (3 (6 %) против 16 (17,6 %), $p < 0,05$) и сопутствующие заболевания. Медиана уровня маркера СА 125 составила 64,96 нг/мл в 1-й группе против 180 нг/мл во 2-й группе. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) метастазы в яичники чаще имели солидно-кистозную структуру — у 66 (73,3 %) пациенток, а первичные опухоли яичников — солидную — у 31 (62 %).

Выводы. Для ранней диагностики поражения яичников в диагностический алгоритм необходимо включение определения уровня опухолевых маркеров РЭА, СА 19–9, СА 125, УЗИ органов малого таза.

Ключевые слова: рак толстой кишки, рак яичников, метастазы в яичники, первично-множественные злокачественные новообразования

DOI: 10.17650/2220-3478-2015-1-49-53

Characteristics of clinical course of metastatic and primary ovarian tumors in colon cancer

I.A. Dzhanian, I.G. Komarov, Y.G. Payanidi

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center; 24 Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

The aim of this study was to investigate clinical peculiarities of ovarian tumors in colon cancer patients and determination of complex diagnostic methods.

Subject and methods. Russian N.N. Blokhin Cancer Research Center archives were used for retrospective study, patients, who underwent treatment during 1989–2013 were included. Colon cancer patients with ovarian metastases and with synchronous or metachronous tumors were included.

Results. 141 patients were included: 91 patients had colon cancer with ovarian metastases (group 1) and 50 patients had synchronous or metachronous ovarian tumours (group 2). Ovarian tumors were diagnosed during the 1 year in 74 (81.3 %) patients in group 1 and in 23 (46 %) in group 2. Patients in group 2 less frequently had children (9 (18.0 %) vs 5 (5.5 + 2.3 %), $p < 0.05$), family history of cancer (3 (6 %) vs 16 (17.6 %), $p < 0.05$) and concomitant diseases. Median CA 125 level in group 1 was 64.96 ng/ml and 180 ng/ml in group 2. Ovarian tumors had solid and cystic structure during US examination in 66 (73 %) patients in group 1 and 31 (62 %) patients in group 2 had solid ovarian tumors on US examination.

Conclusions. The differential diagnostics of primary and metastatic ovarian tumors must include CEA, CA 19–9 and CA 125 serum levels and pelvic US.

Key words: colon cancer, ovarian cancer, ovarian metastases, synchronous and metachronous tumors

Введение

Рак толстой кишки (РТК) является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований. Согласно статистическим данным последнего десятилетия, показатели заболеваемости и смертности больных РТК неуклонно растут в России и экономически развитых странах. Так, с 2003 по 2013 г. прирост злокачественных новообразований ободочной кишки составил 23,43 %, прямой кишки, ректосигмоидного

отдела, ануса — 17,90 %. Частота метастатических опухолей яичников, по данным различных авторов, колеблется от 4,18 до 63 % всех злокачественных опухолей этого органа. Наиболее часто в яичники метастазируют опухоли женской репродуктивной системы, молочной железы и опухоли органов желудочно-кишечного тракта. Метастазы в яичники при опухолях толстой кишки составляют по данным различных авторов от 1,7 до 12 % случаев. Частота первично-множественных злокачест-

венных новообразований (ПМЗН) яичников и толстой кишки колеблется от 0,8 до 12,6 % [1–9]. Такая вариабельность может быть обусловлена рядом причин и в первую очередь связана с диагностическими ошибками, когда вторая опухоль может быть расценена как метастаз первой.

Метастатические опухоли яичников по клиническим проявлениям схожи с первичными злокачественными новообразованиями этого органа. Точность диагностики и возможность установления типа опухоли яичников играют решающую роль в выборе метода и объема лечения.

На сегодняшний день вопрос диагностики опухолей яичников при РТК недостаточно освещен в литературе, и требуется разработка и поиск методов, позволяющих дифференцировать метастатические и первичные опухоли яичников на ранних стадиях.

Материал и методы

В ретроспективном исследовании анализировались истории болезни пациенток, страдавших колоректальным раком с метастазами в яичники и первично-множественным РТК и раком яичников (РЯ). Материалом для исследования служил архив ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» с 1989 по 2013 г. Критериями включения были: наличие опухоли толстой кишки и метастазов в яичники или РЯ. Из исследования не исключались больные колоректальным раком с одновременным метастатическим поражением яичников и других органов, и исключались пациенты с другими ПМЗН, помимо РТК и РЯ.

Основными исследуемыми параметрами были: возраст возникновения заболевания, интервал времени между возникновением метастазов в яичник и ПМЗН яичников после установления РТК, гинекологический анамнез, наличие сопутствующей патологии (фоновой и доброкачественной патологии толстой кишки и яичников), семейный анамнез, наличие жалоб, данные физикального обследования, гинекологический осмотр и пальцевое исследование прямой кишки. Данные инструментальных методов исследования: ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и области малого таза, эндоскопический метод исследования, рентгенологическое исследование, результаты исследования на наличие в сыворотке крови опухолевых маркеров СА 19–9, СА 125, РЭА.

Дополнительно исследовались: локализация первичной опухоли в толстой кишке (протяженность поражения, наличие осложнений), размер опухоли, гистологический вариант опухоли, степень злокачественности, распространение на соседние органы, сосудистая инвазия, количество пораженных лимфатических узлов, наличие некроза, степень лечебного патоморфоза после проведенного неoadъювантного лечения, развитие послеоперационных осложнений.

Обследование пациенток проводилось по стандартам оказания медицинской помощи онкологическим больным, утвержденным Минздравом России. Полученные данные оформлялись в виде протоколов в системе Microsoft Excel 2010. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программного пакета Statistica 8 фирмы StatSoft Inc. Использованы статистические методы: ранговая корреляция Спирмана с использованием t-теста – критерия Стьюдента, для малых выборок рассчитывался критерий Фишера (достоверным считались различия с вероятностью не менее 95 % или $p < 0,05$).

Результаты

В ретроспективном исследовании проанализирована 141 история болезни пациенток с установленным диагнозом РТК, из них 91 с метастатическим поражением яичников (1-я группа) и 50 пациенток с первично-множественным поражением яичников при РТК (2-я группа). Во 2-й группе у 33 пациенток установлен метакхронный РТК и РЯ, у 17 пациенток – синхронный РТК и РЯ. Больные наблюдались в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН с 1989 по 2013 г. Средний возраст 1-й группы больных составил 52,4 года, 2-й группы – 55,6 года.

По времени выявления метастазов в яичниках больные 1-й группы распределились следующим образом (табл. 1).

Синхронные опухоли установлены у 17 (34 %) пациенток, метакхронные у 33 (66 %). При изучении времени обнаружения второй опухоли в группе пациенток с ПМЗН РЯ и РТК получены следующие данные. Так, из 17 пациенток с синхронными опухолями в 7 (41,2 ± 11,9 %) случаях РТК и РЯ были диагностированы одновременно, в течение первых 6 мес – у 10 (58,8 ± 11,9 %) пациенток, при этом первой выявленной опухолью у 5 (29,4 ± 11,0 %) из них был РЯ, у 5 (29,4 ± 11,0 %) пациенток – РТК.

У 18 (54,5 ± 8,6 %) из 33 пациенток 2-й группы с метакхронными ПМЗН РЯ и РТК первой выявленной опухолью был РЯ, у 15 (45,5 ± 8,6 %) – РТК. При этом диагноз ПМЗН установлен в течение первого года после лечения первой опухоли у 6 (18,2 ± 6,7 %) паци-

Таблица 1. Распределение исследуемых групп по времени выявления метастазов в яичники

№ п/п	Время обнаружения опухоли в яичниках	Число больных с метастазами в яичники	
		абс.	%
1	Одновременно	58	63,7 ± 5,0
2	В течение 6 мес	11	12,1 ± 3,4
3	В течение 6–12 мес	5	5,5 ± 2,3
4	Через 12–24 мес	9	9,9 ± 3,1
5	Через 24–36 мес	6	6,6 ± 2,6
6	Через 3 года	2	2,2 ± 1,5

Таблица 2. Основные различия в клиническом течении заболевания у больных РТК с метастазами в яичники и первично-множественным РТК и РЯ

Клинические проявления заболевания	1-я группа — больные РТК с метастазами в яичниках (n = 91)	2-я группа — больные с первично-множественным РЯ и РТК (n = 50)	p
Гинекологический анамнез:			
— средний возраст прекращения менструальной функции	50 лет	53,9 лет	0,05
— отсутствие родов	5 (5,5 ± 2,3 %)	9 (18,0 ± 5,4 %)	0,05
В анамнезе наследственный РТК (родственники I—II степени)	16 (17,6 ± 3,9 %)	3 (6,0 ± 3,3 %)	
Сопутствующие заболевания в анамнезе:			
— печени	20 (22,0 ± 4,3 %)	3 (6,0 ± 3,3 %)	0,01
— щитовидной железы	9 (9,9 ± 3,1 %)	1 (2,0 ± 1,9 %)	0,05
— полипы кишечника	12 (13,2 ± 3,5 %)	1 (2,0 ± 1,9 %)	0,01
Симптомы заболевания:			
Жалобы на боли внизу живота, связанные с метастазами РЯ	38 (41,8 ± 5,1 %)	31 (62,0 ± 6,8 %)	0,05
Кровянистые выделения из половых путей	1 (1,1 ± 1,0 %)	9 (18,0 ± 5,4 %)	0,01
Симптомы общего характера	63 (69,2 ± 4,8 %)	42 (84,0 ± 5,1 %)	0,05
Нарушение мочеиспускания (учащенное мочеиспускание)	5 (5,5 ± 2,3 %)	9 (18,0 ± 5,4 %)	0,05
Пальпируемая опухоль через брюшную стенку	31 (34,1 ± 4,9 %)	41 (82,0 ± 5,4 %)	0,01

енток, в течение второго года — у 7 (21,2 ± 6,7 %), в течение третьего года наблюдения — у 2 (6,0 ± 4,1 %) и через 3 года и более — у 18 (54,5 ± 8,6 %) пациенток.

Как видно из представленных данных, наибольший удельный вес среди больных с метастатическим поражением яичников составляют больные, у которых метастазы в яичник установлены одновременно с установлением диагноза и хирургическим лечением РТК. Таких больных в 1-й группе было 58 (63,7 ± 5,0 %). У 11 (12,1 ± 3,4 %) пациенток этой группы имели место синхронные метастатические опухоли в яичниках, которые были установлены в течение 6 мес после лечения РТК и еще у 5 (5,5 ± 2,3 %) пациенток выявлены метастазы в период от 6 до 12 мес. Таким образом, одновременно и в течение первого года в наших наблюдениях метастатические опухоли в яичниках при РТК установлены у 74 (81,3 ± 4,1 %) пациенток. Значительно реже, только в 23 (46,0 ± 7,0 %) случаях, диагностировано первичное поражение яичников одновременно и в течение первого года во 2-й группе пациенток с ПМЗН. Различие статистически достоверно ($p < 0,001$).

Основные различия в клиническом течении заболевания у больных РТК с метастазами в яичники и первично-множественным РТК и яичников представлены в табл. 2.

Пациентки во 2-й группе достоверно чаще были нерожавшими (9 (18,0 %) против 5 (5,5 ± 2,3 %), $p < 0,05$), реже имели семейный анамнез (3 (6 %) против 16 (17,6 %), $p < 0,05$) и сопутствующие заболевания. При определении опухолевых маркеров у пациенток, включенных в наше исследование, получены следующие данные (табл. 3).

Отмечены выраженные различия в показателях маркера СА 125 между исследуемыми группами.

Применение ультразвукового метода диагностики при исследовании органов брюшной полости и мало-

Таблица 3. Информативность опухолевых маркеров в диагностике, оценке эффективности лечения и прогрессирования у больных РТК с метастазами в яичниках и первично-множественного РТК и РЯ

Периоды определения уровня опухолевых маркеров	1-я группа — больные РТК с метастазами в яичниках	2-я группа — больные с первично-множественным РЯ и РТК
Концентрация РЭА:	медiana	медiana
— перед лечением РТК	38,91	32,29
— после операции	46,31	55,55
— после полихимиотерапии (ПХТ)	11,38	—
— момент прогрессирования	89,71	
Концентрация СА 19–9:	медiana	медiana
— перед лечением РТК	92,83	
— после операции	21,90	147,33
— после ПХТ	13,63	17,53
— момент прогрессирования	80,59	—
Концентрация СА 125:	медiana	медiana
— перед лечением РТК	64,96	180,00
— после операции	27,14	26,79
— после ПХТ	11,67	
— момент прогрессирования	63,30	

го таза позволяет диагностировать наличие опухолевого процесса, его локализацию, степень распространенности, определить структуру опухолевого образования. Однако при использовании ультразвукового метода исследования в дифференциальной диагностике первичного и метастатического поражения яичников при РТК возникают некоторые затруднения. Нами проведен анализ результатов УЗИ в сравниваемых группах пациенток (табл. 4).

Обсуждение

При объективном обследовании можно отметить, что по клиническому течению пациентки с РТК и одновременно метастатическими опухолями в яичниках, а также с синхронными ПМЗН были наиболее

Таблица 4. Информативность ультразвукового метода исследования в диагностике РТК с метастазами в яичники и первично-множественного РЯ и РТК

Результаты применения УЗИ при опухолевом поражении яичников	1-я группа — больные РТК с метастазами в яичниках (n = 91)	2-я группа — больные с первично-множественным РЯ и РТК (n = 50)	p
По данным УЗИ:			
— образования в яичниках	90 (98,9 ± 1,1 %)	50 (100 %)	
— двустороннее поражение	56 (61,5 ± 5,1 %)	24 (48,0 ± 7,0 %)	0,001
— солидная структура	24 (26,7 ± 4,6 %)	31 (62,0 ± 6,8 %)	0,001
— солидно-кистозная структура	66 (73,3 ± 4,6 %)	19 (38,0 ± 6,8 %)	0,01
— асцит	10 (11,0 ± 3,2 %)	24 (48,0 ± 7,0 %)	0,001
— метастазы в печень	33 (36,3 ± 5,0 %)	5 (10,0 ± 4,2 %)	0,001
— образования по брюшине	21 (23,1 ± 4,4 %)	11 (22,0 ± 5,8 %)	
— метастазы в большой сальник	1 (1,1 ± 1,0 %)	7 (14,0 ± 4,9 %)	0,05

тяжелым контингентом в связи с запущенностью процесса и тяжестью общего состояния у пациенток 1-й группы и наличием одновременно злокачественных новообразований 2 локализаций у пациенток с синхронными ПМЗН РТК и РЯ. Жалобы пациенток часто сопровождаются проявлениями общего характера, достоверно чаще это отмечалось у пациенток 2-й группы. Такие объективные симптомы, как увеличение живота, обусловленное как скоплением свободной жидкости (асцит), так и опухолевыми массами, и пальпируемая опухоль через брюшную стенку, достоверно чаще наблюдались у пациенток с синхронными и метастатическими ПМЗН.

Одним из критериев дифференциальной диагностики ПМЗН яичников и РТК с метастатическими опухолями яичников при РТК может являться интервал более одного года после лечения первой выявленной опухоли и лечения по поводу РТК. Метастатические опухоли в яичниках при РТК в большинстве случаев (в наших наблюдениях в $81,3 \pm 4,1$ %) возникают одновременно и в течение первого года, тогда как первично-множественный РЯ и РТК в течение этого периода диагностирован менее чем в половине случаев (в наших наблюдениях $46,0 \pm 7,0$ %). Наиболее сложной для дифференциальной диагностики метастатического поражения яичников при РТК и ПМЗН РЯ и РТК является подгруппа пациенток, у которых поражение яичников выявлено в первые 6 мес после лечения по поводу РТК.

При анализе полученных данных оказалось, что опухолевые маркеры раковый эмбриональный антиген (РЭА), СА 19–9 наиболее чувствительны при РТК и при метастазах РТК, а опухолевый маркер СА 125 при серозном РЯ и РЯ, сопровождающемся асцитом.

Из представленных данных видно, что УЗИ можно считать одним из основных методов диагностики метастатических и первичных поражений яичников. Этот

метод позволяет определить наличие новообразования в яичниках, размеры и структуру новообразований, обнаружить метастазы в органах брюшной полости (печень, большой сальник), выявить асцит. При дифференциальной диагностике метастатических и первичных новообразований необходимо учитывать структуру определяемого по УЗИ новообразования в яичниках. В нашем исследовании для метастатического поражения яичников характерно наличие солидно-кистозных образований, для первичного поражения яичников характерно наличие образований солидной структуры. Также в группах сравнения отмечается различие еще по трем признакам, выявляемых при УЗИ. Так, в 1-й группе больных при РТК с метастазами в яичниках чаще выявлялись метастазы в печень, во 2-й группе ПМЗН РТК и РЯ чаще выявлялся асцит и метастазы в большом сальнике.

Заключение

Клиническая картина РТК с метастазами в яичники и первично-множественным РТК и РЯ в начальном периоде существования синхронных метастатических опухолей яичников и первичного РЯ отличается малой выраженностью. При распространенном процессе отмечается нарушение функции яичников, болевые ощущения внизу живота и увеличение его объема, расстройства функции смежных органов (нарушение мочеиспускания), общие нарушения. Для ранней диагностики поражения яичников в диагностический алгоритм необходимо включение определения уровня опухолевых маркеров РЭА, СА 19–9, СА 125, УЗИ органов малого таза и брюшной полости. У женщин в перименопаузальном и менопаузальном возрасте при выявлении любой патологии в яичниках и/или повышения уровня СА 125 целесообразно обсудить вопрос о двусторонней тубовариэктомии или экстирпации матки с придатками в ходе оперативного вмешательства по поводу опухоли кишки.

1. Казакевич В.И., Митина Л.А., Востров А.Н., Гуц О.В. Ультразвуковая диагностика метастатического поражения яичников при раке желудочно-кишечного тракта. Ультразвуковая и функциональная диагностика 2009;5:14. [Kazakevitch V.I., Mitina L.A., Vostrov A.N. Guts O.V. Ultrasound diagnosis of metastatic disorder of ovarian in cancer of the gastrointestinal tract. *Ultrazvukovaya i funktsionalnaya diagnostika* = Ultrasound and functional diagnostics 2009;5:14 (In Russ.)].
2. Казаков М.П., Поддубная И.В., Любченко Л.Н., Харитонов Т.В. Наследственный рак яичника (литературный обзор). Современная онкология 2012;1(14):47–54. [Kazakov M.P., Poddubnaya I.V., Lubchenko L.N., Kharitonova T.V. Hereditary ovarian cancer (literature review). *Sovremennaya onkologiya* = Modern oncology 2012;1(14):47–54 (In Russ.)].
3. Паяниди Ю.Г., Сельчук В.Ю., Жордания К.И. и др. Полинеоплазии женского генитального тракта: первично-множественные новообразования или метастазы? Архив патологии 2006;4:16–20. [Payanidi Y.G., Selchuk V.Y., Jordania K.I. et al. Polyneoplasia of female genital tract: multiple primary tumors or metastases? *Arkhiv patologii* = Archives of pathology 2006;4:16–20 (In Russ.)].
4. Паяниди Ю.Г., Сельчук В.Ю., Жордания К.И. и др. Первично-множественные злокачественные новообразования половых органов у женщин: пути профилактики. Опухоли женской репродуктивной системы 2010;1:51–4. [Payanidi Y.G., Selchuk V.Y., Jordania K.I. et al. Multiple primary malignant neoplasms of genital organs in women: the way of prevention. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy* = Tumors of the female reproductive system 2010;1:51–4 (In Russ.)].
5. Попова Т.Н. Диагностика и лечебная тактика у больных с первично-множественными синхронными злокачественными опухолями. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2002. [Popova T.N. Diagnosis and treatment strategy in patients with multiple primary synchronous malignant tumors. Thesis ... Dr. sci. med. M., 2002 (In Russ.)].
6. Kim D.D., Park I.J., Kim H.C. et al. Ovarian metastases from colorectal cancer: a clinicopathological analysis of 103 patients. *Colorectal Dis* 2009 Jan;11(1):32–8.
7. Omranipour R., Abasahl A. Ovarian metastases in colorectal cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2009 Dec;19(9):1524–8.
8. Simon M.S., Petrucelli N. Hereditary breast and ovarian cancer syndrome: the impact of race on uptake of genetic counseling and testing. *Methods Mol Biol* 2009;471:487–500.
9. La Vecchia C. Epidemiology of ovarian cancer: a summary review. *Eur J Cancer Prev* 2001;10:125–9.

Успешное лечение больной плоскоклеточным раком прямой кишки. Клиническое наблюдение

Ю.А. Барсуков, С.И. Ткачев, Н.Ф. Орел, В.А. Алиев, С.С. Гордеев, В.В. Глебовская,
Ю.М. Тимофеев, А.О. Атрощенко, А.И. Овчинникова, А.В. Налбандян
ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Вячеслав Афандиевич Алиев afandi@inbox.ru

В статье представлены отдаленные результаты консервативного лечения больной, страдающей эктопической формой плоскоклеточного рака, локализовавшегося в верхнеампулярном отделе прямой кишки (на 12 см). Плоскоклеточный рак прямой кишки — редкое заболевание, описано всего 73 наблюдения, и только в англоязычной литературе. Пациентке проводилась разработанная в клинике схема химиолучевой терапии. Удалось достичь полной резорбции опухоли и избежать хирургического лечения. При 4-летнем периоде наблюдения нет данных за прогрессирование заболевания при хорошем качестве жизни пациентки.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак прямой кишки, химиолучевая терапия, блеомицин, цисплатин

DOI: 10.17650/2220-3478-2015-1-54-58

Successful treatment of squamous-cell rectal cancer: a case report

Yu.A. Barsukov, S.I. Tkachev, N.F. Orel, V.A. Aliyev, S.S. Gordeev, V.V. Glebovskaya,
Yu.M. Timofeev, A.O. Atroshchenko, A.I. Ovchinnikova, A.V. Nalbandyan

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center; 24 Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

Long-term results of conservative squamous-cell rectal cancer treatment (12 cm above anal verge) are presented in the article. Squamous-cell rectal cancer is a rare disease with only 73 cases described in the literature. Patient received a novel chemoradiotherapy scheme. Complete response was achieved and no surgery performed. Patient is disease-free and has good quality of life with 4 years followup.

Key words: squamous-cell rectal cancer, chemoradiotherapy, bleomycin, cisplatin

Ежегодная заболеваемость плоскоклеточным раком анального канала во всем мире составляет 1 на 100 тыс. человек, но с каждым годом данный показатель увеличивается. Чаще страдают лица старше 50 лет, в основном женщины. Известно, что инфицирование вирусом папилломы человека типов 16, 18, 31, 33 влияет на развитие плоскоклеточного рака [1–5]. В США ежегодно заболевают около 6000 человек, при этом заболеваемость за последние 5 лет выросла более чем в 1,5 раза [6].

В прямой кишке в норме нет плоского эпителия, и все случаи плоскоклеточного рака данной локализации следует рассматривать как эктопические. В 1919 г. М. Schmidtman впервые описал плоскоклеточный рак ободочной кишки [7], а плоскоклеточный рак прямой кишки впервые был описан Т.С. Раифорд в 1933 г. [8]. С того времени в англоязычной литературе существует всего 73 наблюдения плоскоклеточного рака, локализованного именно в прямой кишке [9].

На протяжении начала XX века основным методом лечения плоскоклеточного рака анального канала являлся хирургический. Всем пациентам выполнялась брюшно-промежностная экстирпация прямой

кишки, приводившая к инвалидизации больных и тяжелой психологической и социальной реабилитации [10]. Первые попытки применения лучевой терапии при этом заболевании датированы серединой XX века. Развитие радиологии, создание современных лучевых установок, появление противоопухолевых химиопрепаратов произвели революцию в лечении плоскоклеточного рака анального канала. Современные схемы химиолучевой терапии позволяют провести органосохраняющее лечение у большинства пациентов [11, 12]. Применение химиопрепаратов усиливает не только канцероцидный эффект лучевой терапии, но и воздействует на микрометастазы в регионарные лимфатические узлы. Возможность применения аналогичных лечебных подходов у больных плоскоклеточным раком прямой кишки на данный момент не изучена.

Клиническое наблюдение

В феврале 2011 г. в ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» в отделение проктологии обратилась **больная К.** 60 лет с диагнозом «плоскоклеточный рак прямой кишки» (на 12 см) T4NxM0; IIIa (стадирование опухолевого про-

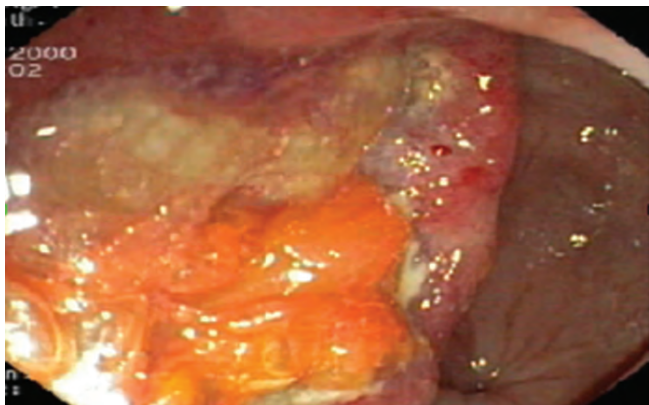


Рис. 1. Колоноскопия до лечения

цесса выполнялось по системе TNM (7-я редакция)) (код по МКБ-10 C21.1).

Из анамнеза: больна с октября 2011 г., когда впервые отметила появление болей в поясничной области и промежности. При обследовании по месту жительства (Республика Башкортостан) выявлена опухоль малого таза, больная направлена в ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» для дообследования.

При комплексном обследовании: при пальпации живот обычных размеров, опухолевые образования через переднюю брюшную стенку не пальпируются, паховые лимфатические узлы не увеличены; **per rectum:** перианальная область не изменена, тонус сфинктера повышен (гипертонус), анальный канал без особенностей, на высоте пальца (7 см) внутрикишечных новообразований не выявлено, однако пресакрально пальпируется резко болезненное, подвижное опухолевое образование; по данным **ректороманоскопии и колоноскопии:** на расстоянии 12 см от переходной анальной складки по задней полуокружности определяется блюдцеобразная, неправильной округлой формы опухоль размерами $2,0 \times 3,0$ см, красноватой окраски, плотной консистенции с приподнятыми инфильтрированными краями, вдавлением и некротическим налетом в центре, весь ампулярный отдел прямой кишки сдавлен извне (рис. 1); **ирригоскопия:** в проекции среднеампулярного отдела прямой кишки определяется дефект наполнения размерами 3×2 см.

По данным ультразвуковой и компьютерной томографии органов брюшной полости и малого таза: в печени очаговых проявлений не обнаружено, забрюшинные лимфатические узлы не увеличены; по заднелевой полуокружности на границе средне- и верхнеампулярного отделов прямой кишки определяется опухолевое образование размерами $3,3 \times 1,8 \times 4,1$ см, на этом уровне дифференцировка анатомических слоев стенки кишки нарушена, стенка кишки утолщена до 3,2 см, наружный контур нечеткий, фрагментарный, нельзя исключить выход опухоли за пределы кишечной стенки, сфинктеры анального канала дифференцируются. В параректальной клетчатке увеличенных и патологически измененных лимфатических узлов не выявлено.

По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) малого таза: в клетчатке дугласова пространства центрально справа выявлено мягкотканное объемное образование неправильной округлой формы с бугристыми четкими контурами, общими размерами $33,4 \times 28,9$ см, интимно прилежащее к внутренней поверхности крестца, без признаков прорастания, опухоль инфильтрирует заднюю стенку прямой кишки в дистальной трети вплоть до слизистой по переднему контуру слева. Перифокальные ткани с признаками отека (рис. 2). **При биопсии опухоли:** в материале фрагменты слизистой оболочки толстой кишки, в собственной пластинке которой имеются комплексы низкодифференцированного рака солидного строения. Для уточнения гистогенеза опухоли проведено иммуногистохимическое исследование с использованием антител к CK20, Cdx2, CK5/14, p63, PR, PR: опухолевые клетки диффузно экспрессируют CK5/14 и p63, реакции с остальными маркерами отрицательны, морфоиммуногистохимические характеристики опухоли соответствуют низкодифференцированному плоскоклеточному раку без ороговения.

Опухолевые маркеры от 16.12.2011: раково-эмбриональный антиген (РЭА) — 1,87 нг/мл ($N - 2,5$ нг/мл); CA19-9 — 7,91 Е/мл ($N - 37,0$ Е/мл); SCC — 5,5 нг/мл ($N - 1,5$ нг/мл).

Учитывая атипичное расположение опухоли, для исключения метастатического поражения больной вы-

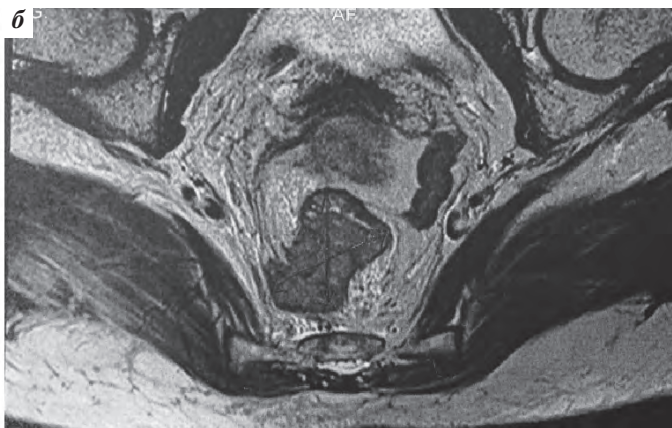
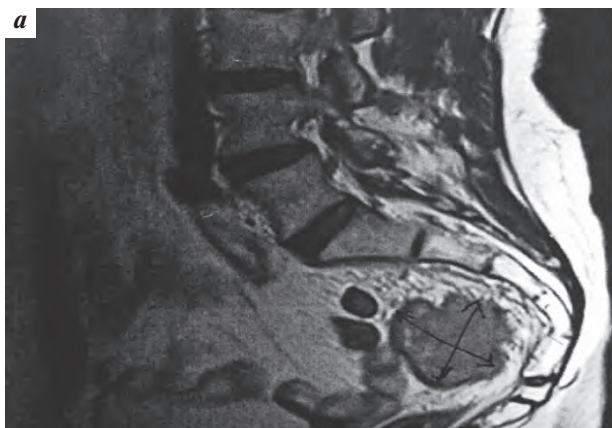


Рис. 2. МРТ малого таза до лечения: а — сагиттальный срез; б — трансверзальный срез

полнено раздельное диагностическое выскабливание полости матки, пункция заднего свода влагалища и взяты смывы с брюшной полости, по результатам которых других очагов опухолевого поражения не обнаружено. При МРТ брюшной полости, ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости, рентгенографии грудной клетки данных за наличие отдаленных метастазов не выявлено. В клинике проведен мультидисциплинарный консилиум с участием хирурга-онкопроктолога, лучевого терапевта, химиотерапевта. Учитывая нетипичную локализацию плоскоклеточного рака верхнеампулярного отдела прямой кишки, больной решено провести терморадиохимиотерапию по разработанной в ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» оригинальной методике лечения рака анального канала («Способ лечения плоскоклеточного рака анального канала», патент РФ № 2427399, 2011 г.). С 16.02.2012 по 10.03.2012 больной проведена дистанционная лучевая терапия с использованием технологии IMRT (intensity modulated radiation therapy).

Дистанционная лучевая терапия проводилась ежедневно, разовая очаговая доза (РОД) 2 Гр, суммарная очаговая доза (СОД) 40–44 Гр на зону регионарного метастазирования, включая первичную опухоль, СОД 52 Гр на первичную опухоль. Дистанционная лучевая терапия начиналась с объемного 3D-планирования и выполнялась по технологии конформной лучевой терапии (3D CRT). Точность воспроизведения условий лучевой терапии контролировалась с помощью системы портальной визуализации в мегавольтном пучке линейного ускорителя электронов — OBI (on board imager) и использования конического киловольтного пучка рентгеновского излучения — СВСТ (cone beam computed tomography). В рамках изучения новых радиомодифицирующих агентов нами использовались радиомодификаторы: 3 сеанса чрескожной ультразвуко-высоко-частотной гипертермии и внутривидеальное введение метронидазола в дозе 10 мг/м² (2 введения) в составе полимерной композиции.

Согласно протоколу лечения, лучевая терапия сопровождалась химиотерапией с использованием препаратов: цисплатин 20 мг/м² в/в дни 1, 3, недели 1–4 (всего 8 введений СД — 240 мг), блеомицин 15 мг в/м в дни 2, 4 недели 1–4 (всего 8 введений СД — 120 мг). На фоне проводимой терапии отмечались явления гематологической токсичности III степени, проктит II степени. В отделении проводилась сопроводительная терапия с положительной динамикой. После 2-недельного перерыва проведен 2-й этап лучевой терапии с РОД 2 Гр до СОД 72 Гр за 2 этапа лечения. Однако решено отказаться от химиотерапии, учитывая зарегистрированную ранее лейкопению III степени. Осложнений не зарегистрировано.

При контрольном обследовании через 1 мес после проведенного лечения отмечена выраженная положительная динамика: по данным МРТ органов брюшной полости и малого таза — уменьшение размеров опухоли с 33,4 × 23,8 см до 1,7 × 1,5 см (рис. 3); при ирригоско-

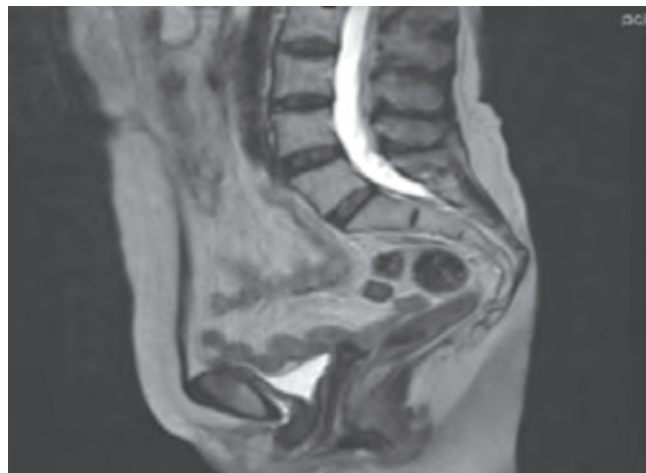


Рис. 3. МРТ малого таза через 1 мес после проведенного лечения



Рис. 4. Колоноскопия после лечения

пии протяженность опухолевого поражения уменьшилась с 3 × 2 см до 1,0 × 1,2 см; при видеоколоноскопии на расстоянии 12 см от переходной анальной складки в области ранее определяемой опухоли визуализируется рубец звездчатой формы с конвергенцией к нему складок, слизистая прямой кишки розовой окраски, эластичные (рис. 4). Учитывая выраженную положительную динамику, отсутствие убедительных данных о наличии остаточной опухолевой ткани, было принято решение о динамическом наблюдении пациентки.

Пациентка регулярно проходила контрольные обследования в нашем центре. Каждые 3 мес в течение первых 2 лет, далее — каждые 6 мес выполнялись пальцевое ректальное исследование, видеоректоскопия, МРТ малого таза, УЗИ органов брюшной полости и малого таза. Данных за прогрессирование заболевания не было. По данным УЗИ, компьютерной томографии брюшной полости, диффузионно-взвешенной МРТ малого таза от ноября 2014 г. признаков заболевания не выявлено: в стенке прямой кишки фиброзные изменения, без гиперинтенсивного сигнала, в стенках анального канала и верхне-, средне-, нижнеампулярных отделах без дополнительных образо-

ваний. Дифференцировка анатомических слоев не нарушена. Наружный и внутренний сфинктеры дифференцируются. В параректальной клетчатке увеличение лимфатических узлов отсутствует; в малом тазу без дополнительных образований.

Обсуждение

Впервые схему комбинированной химиолучевой терапии при плоскоклеточном раке анального канала предложил Norman D. Nigro в 1974 г., который в качестве химиотерапии использовал 2 препарата (митомин С и 5-фторурацил). Автор впервые продемонстрировал возможность полной резорбции опухоли после химиолучевого лечения: все 28 пациентов в его исследовании были оперированы, но только у 16 была обнаружена остаточная опухоль. В дальнейшем данная схема стала «золотым стандартом» лечения плоскоклеточного рака в большинстве стран мира, а показания к хирургическому лечению прогрессивно снижались [13]. В последующем схема модифицировалась и улучшалась прежде всего за счет совершенствования лучевого оборудования, отказа от перерывов в курсе лечения и повышения дозы лучевой терапии, разработок индивидуальных программ лечения в зависимости от исходной стадии заболевания, что в итоге позволило достичь частоты полных ответов практически у 95 % пациентов [14]. Тем не менее общая концепция и схема химиотерапии остаются неизменными практически 40 лет.

В 1990 г. в отделении онкопроктологии ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» была разработана схема химиолучевой терапии с использованием локальной гипертермии, метронидазола в составе полимерной композиции, химиотерапии цисплатином и блеомицином. По данным ретроспективного исследования, этот метод позволяет провести органосохраняющее лечение у 93,6 % пациентов [15]. В рассматриваемом клиническом наблюдении мы также использовали эту схему, исходя из накопленного опыта лечения больных раком анального канала. Нам удалось продемонстрировать возможность использования аналогичных подходов при 2 различных локализациях заболевания. В настоящее время ведутся новые разработки схем лечения как со стороны лучевой терапии, так и со стороны химиотерапии. Так, данные современных исследований говорят о необходимости ликвидации или максимального ограничения перерывов в курсе лучевой терапии, а также предпочтительного использования фторпиримидинов и митомина в качестве химиотерапевтических агентов [14]. Также имеются данные о низкой эффективности блеомицина в схемах химиолучевой терапии плоскоклеточного рака анального канала [16].

Причины развития плоскоклеточного рака в прямой кишке до сих пор не изучены. F. Michelassi предположил, что хроническое повреждение слизистой

может стимулировать пролиферацию недетерминированных базальных клеток в плоскоклеточные [17]. Также в литературе описаны случаи нахождения участков плоскоклеточного рака в аденомах и аденокарциномах [18, 19], что говорит в пользу теории о возможности развития плоскоклеточного рака как доминантного клона стволовых клеток другой злокачественной опухоли [20]. Более распространены теории, что это преимущественно радиоиндуцированные опухоли [21] (хотя в нашем наблюдении этот фактор был исключен), а также метаплазия плоского эпителия [22].

Дифференциальная диагностика плоскоклеточного рака прямой кишки может быть затруднительной. В 1979 г. с этой целью G.T. Williams сформулировал следующие критерии: отсутствие плоскоклеточного рака другой локализации (исключение метастатической природы опухоли прямой кишки), исключение распространения опухоли анального канала на прямую кишку, инвазии плоскоклеточного рака другой локализации в стенку прямой кишки, а также пересмотр препаратов вторым морфологом (исключение низкодифференцированного/недифференцированного аденогенного рака) [19]. Все эти критерии были соблюдены в нашем наблюдении.

С точки зрения молекулярной диагностики, наиболее информативным маркером может быть иммуногистохимическая окраска CAM 5.2. Эта молекула будет экспрессироваться аденокарциномами и плоскоклеточным раком прямой кишки, но не анального канала [23]. Также это позволит исключить метастазы рака анального канала в параректальную клетчатку с инвазией стенки прямой кишки.

В отношении плоскоклеточного рака прямой кишки не существует принятых стандартов лечения. Некоторые авторы говорят о хирургической тактике как основном компоненте лечения, по аналогии с аденогенным раком прямой кишки [24]. Тем не менее есть и противоположные мнения. Так, J. Clark et al. описали успешное органосохранное лечение у 6 из 7 больных плоскоклеточным раком прямой кишки после химиолучевой терапии [25], а S. Rasheed et al. — у 4 из 6 [26]. В обоих случаях схемы лечения включали химиотерапию цисплатином и 5-фторурацилом или митоминном и 5-фторурацилом.

Мы также экстраполировали принципы консервативной терапии, принятые при лечении плоскоклеточного рака анального канала, и успешно применили их при локализации плоскоклеточного рака в прямой кишке. Полученный положительный опыт говорит о биологической схожести данных заболеваний и о возможности использования схожих методов их лечения. Данный подход позволил полностью излечить пациентку от болезни и сохранить хорошее качество ее жизни. Пациентка наблюдается в клинике более 4 лет без проявлений болезни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Palefsky J.M., Giuliano A.R., Goldstone S. et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med* 2011;365(17):1576–85.
2. Palefsky J.M. Human papillomavirus infection and anogenital neoplasia in human immunodeficiency virus-positive men and women. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1998;(23):15–20.
3. Crichtlow C.W., Surawicz C.M., Holmes K.K. et al. Prospective study of high grade anal squamous intraepithelial neoplasia in a cohort of homosexual men: Influence of HIV infection, immunosuppression and human papillomavirus infection. *AIDS* 1995;9:1255–62.
4. Palefsky J.M., Holly E.A., Hogeboom C.J. et al. Virologic, immunologic, and clinical parameters in the incidence and progression of anal squamous intraepithelial lesions in HIV-positive and HIV-negative homosexual men. *Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998;17:314–9.
5. Palefsky J.M., Holly E.A., Ralston M.L. et al. High incidence of anal highgrade squamous intraepithelial lesions among HIV-positive and HIV-negative homosexual and bisexual men. *AIDS* 1998;12:495–503.
6. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013;63(1):11–30.
7. Schmidtmann M. Zur Kenntnis seltener Krebsformen. *Virchow Arch (A)* 1919;226:100–18.
8. Raiford T.S. Epitheliomata of the lower rectum and anus. *Surg Gynecol Obstet* 1933;57:21–35.
9. Dyson T., Draganov P.V. Squamous cell cancer of the rectum. *World J Gastroenterol* 2009;15:4380–6.
10. Vordermark D., Sailer M., Flentje M. et al. Curative-intent radiation therapy in anal carcinoma: quality of life and sphincter function. *Radiother Oncol* 1999;52:239–43.
11. Flam M., John M., Pajak T.F. et al. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol* 1996;14(9):2527–39.
12. Gunderson L.L., Winter K.A., Ajani J.A. et al. Long-term update of US GI intergroup RTOG 98-11 phase III trial for anal carcinoma: survival, relapse, and colostomy failure with concurrent chemoradiation involving fluorouracil/mitomycin versus fluorouracil/cisplatin. *J Clin Oncol* 2012;30(35):4344–51.
13. Nigro N.D., Seydel H.G., Considine B. et al. Combined preoperative radiation and chemotherapy for squamous cell carcinoma of the anal canal. *Cancer* 1983;51(10):1826–9.
14. James R.D., Glynn-Jones R., Meadows H.M. et al. Mitomycin or cisplatin chemoradiation with or without maintenance chemotherapy for treatment of squamous-cell carcinoma of the anus (ACT II): a randomised, phase 3, open-label, 2 × 2 factorial trial. *Lancet Oncol* 2013;14(6):516–24.
15. Барсуков Ю.А., Ким Д.Ф., Николаев А.В. и др. Органосохраняющее лечение больных плоскоклеточным раком анального канала. *Онкологическая колопроктология* 2014;2:22–7. [Barsukov Yu.A., Kim D.F., Nikolayev A.V. et al. Organ-preserving treatment of patients with squamous cell carcinoma of the anal canal. *Onkologicheskaya koloproktologiya = Cancer Coloproctology* 2014;2:22–7. (In Russ.)].
16. Svensson C., Goldman S., Friberg B. Radiation treatment of epidermoid cancer of the anus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27(1):67–73.
17. Michelassi F., Mishlove L.A., Stipa F. Squamous-cell carcinoma of the colon. Experience at the University of Chicago, review of the literature, report of two cases. *Dis Colon Rectum* 1988;31:228–35.
18. Jaworski R.C., Biankin S.A., Baird P.J. Squamous cell carcinoma in situ arising in inflammatory cloacogenic polyps: report of two cases with PCR analysis for HPV DNA. *Pathology* 2001;33:312–4.
19. Williams G.T., Blackshaw A.J., Morson B.C. Squamous carcinoma of the colorectum and its genesis. *J Pathol* 1979;129:139–47.
20. Ouban A., Nawab R.A., Coppola D. Diagnostic and pathogenetic implications of colorectal carcinomas with multidirectional differentiation: a report of 4 cases. *Clin Colorectal Cancer* 2002;1:243–8.
21. Yurdakul G., de Reijke T.M., Blank L.E., Rauws E.A. Rectal squamous cell carcinoma 11 years after brachytherapy for carcinoma of the prostate. *J Urol* 2003;169(1):280.
22. Woods W.G. Squamous cell carcinoma of the rectum arising in an area of squamous metaplasia. *Eur J Surg Oncol* 1987;13:455–8.
23. Nahas C.S., Shia J., Joseph R. et al. Squamous-cell carcinoma of the rectum: a rare but curable tumor. *Dis Colon Rectum* 2007;50:1393–400.
24. Theodosopoulos T.K., Marinis A.D., Dafnios N.A. et al. Aggressive treatment of metastatic squamous cell carcinoma of the rectum to the liver: a case report and a brief review of the literature. *World J Surg Oncol* 2006;4:49.
25. Clark J., Cleator S., Goldin R. Treatment of primary rectal squamous cell carcinoma by primary chemoradiotherapy: should surgery still be considered a standard of care. *Eur J Cancer* 2008;44:2340–3.
26. Rasheed S., Yap T., Zia A. Chemo-radiotherapy: an alternative to surgery for squamous cell carcinoma of the rectum – report of six patients and literature review. *Colorectal Dis* 2009;11:191–7.

В № 4, 2014 журнала «Онкологическая колопроктология» на стр. 30 вместо «Вторая группа (18 (51,4 %) пациентов) продолжила терапию Авастином 7,5 мг/м² каждые 3 нед со сменой режима ХТ» следует читать: «Вторая группа (18 (51,4 %) пациентов) продолжила терапию Авастином 7,5 мг/кг каждые 3 нед со сменой режима ХТ».

Редакция приносит извинения за допущенную ошибку.



ЗАО Евроген – разработчик и производитель инновационных решений для молекулярной биологии и медицины.

НАБОРЫ ДЛЯ ВЫДЕЛЕНИЯ ДНК ИЗ ПАРАФИНОВЫХ БЛОКОВ

- Выделение ДНК за час без риска кросс-контаминации;
- Без предварительного избавления от парафина.

НАБОРЫ INSIDER ДЛЯ ДЕТЕКЦИИ МУТАЦИЙ В ГЕНАХ *K-Ras*, *B-Raf* и *N-Ras*

K-Ras: район кодонов 12/13 (2-й экзон);

B-Raf: район кодонов 600/601 (15-й экзон);

N-Ras: район кодона 61 (3-й экзон).

Применение: подбор таргетной терапии.

Технология и преимущества:

- ПЦР в реальном времени – ПЦР-РВ (Rotor-Gene Q, Bio-Rad CFX96, ABI 7500);
- Амплифицируется только мутантная ДНК;
- Высокая избирательность – до 1:200;
- Верификация секвенированием по Сэнгеру;
- Для секвенирования пригоден продукт ПЦР-РВ;
- Снижен риск ложноположительных результатов – нет аллель-специфических праймеров и зондов.

В разработке:

- *K-Ras*: 3-й экзон, 4-й экзон;
- *N-Ras*: 2-й экзон, 4-й экзон.

Биоматериал: парафиновые блоки, стеклопрепараты, цитологические материалы, моча, слюна, кровь.

Формат наборов: стрипы и планшеты с раскапанными и высушенными реагентами.

НАБОРЫ CANCER-SNAP ДЛЯ ДЕТЕКЦИИ МУТАЦИЙ В 15 ГЕНАХ RAS-КАСКАДА

EGFR, *HER2*, *HER3*, *HER4*, *K-Ras*, *N-Ras*, *H-Ras*,

A-Raf, *B-Raf*, *C-Raf*, *PIK3CA*, *Akt1*, *MEK1*, *MEK2*, *ERK2*.

Применение:

- Подбор таргетной терапии;
- Резистентность – выявление механизмов;
- Анализ образцов с низким % опухолевых клеток;
- Дифференциальная диагностика доброкачественных и злокачественных опухолей;
- Всестороннее профилирование опухоли.

Технология и преимущества:

- Секвенирование нового поколения – NGS (после мультиплексной ПЦР);
- Высокая избирательность – до 1:1 000.

КОНТАКТЫ

ЗАО Евроген

Мария Черемных

Роман Пономарев

117997, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 16/10, к. 15

oncology@evrogen.ru

mch@evrogen.ru

rp@evrogen.ru

www.evrogen.ru

Моб.: +7 (915) 315 99 77

Моб.: +7 (905) 706 06 45

10 лет прогресса в персонализированной медицине



Merck Serono Oncology | Combination is key™

ЭРБИТУКС® (ERBITUX®). Краткая инструкция по медицинскому применению.

Регистрационный номер: ЛСР-002745/09. Международное непатентованное название: цетуксимаб (cetuximab). **Форма выпуска:** раствор для инфузий 5 мг/мл по 50 мг/10 мл, 100 мг/ 20 мл, 250 мг/ 50мл, 500 мг/ 100 мл во флаконе. **Состав:** в 1мл раствора содержится: активное вещество: цетуксимаб 5 мг; вспомогательные вещества: глицин 7,507 мг, полисорбат 80 0,1 мг, натрия хлорид 5,844 мг, лимонной кислоты моногидрат 2,101 мг, натрия гидроксид 1М до pH 5,5, вода для инъекций до 1 мл. **Показания:** метастатический колоректальный рак (мКРР) с экспрессией РЭФР и с «диким» типом генов RAS в комбинации со стандартной химиотерапией на основе иринотекана или продолжительной инфузии фторурацил/кальция фолиат с оксалиплатином; метастатический колоректальный рак (мКРР) с экспрессией РЭФР и с «диким» типом генов RAS в качестве монотерапии в случае неэффективности иринотекана; местно-распространенный плоскоклеточный рак головы и шеи (ПРГШ) в комбинации с лучевой терапией; рецидивирующий или метастатический плоскоклеточный рак головы и шеи (ПРГШ) в комбинации с химиотерапией на основе препаратов платины; рецидивирующий или метастатический плоскоклеточный рак головы и шеи в качестве монотерапии при неэффективности предшествующей химиотерапии на основе препаратов платины. **Противопоказания:** выраженная (3 или 4 степени по шкале токсичности Национального института рака США) гиперчувствительность к цетуксимабу; беременность; период кормления грудью; детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не установлены); применение препарата Эрбитукс® в комбинации с оксалиплатин-содержащей терапией у пациентов с мКРР с мутантным типом генов RAS или с неизвестным статусом генов RAS. **Способ применения и дозы:** Терапию препаратом Эрбитукс® необходимо проводить под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевых лекарственных средств. Во время инфузии и в течение не менее 1 часа после ее окончания необходим тщательный мониторинг состояния пациента. Должно быть подготовлено оборудование для проведения реанимационных мероприятий. Перед первой инфузией необходимо проведение премедикации антигистаминными препаратами и глюкокортикостероидами. Премедикацию рекомендуется проводить также перед всеми последующими инфузиями. При всех показаниях Эрбитукс® вводится 1 раз в неделю в начальной дозе 400 мг/м² площади поверхности тела (первая инфузия) в виде 120 минутной инфузии. Все последующие еженедельные инфузии проводятся в дозе 250 мг/м² площади поверхности тела при рекомендуемой длительности инфузии 60 минут. Максимальная скорость инфузии не должна превышать 10 мг/мин. **Колоректальный рак:** У пациентов с мКРР препарат Эрбитукс® применяется в комбинации с химиотерапией или в режиме монотерапии. Перед первым применением препарата Эрбитукс® следует определить статус мутаций генов RAS (KRAS и NRAS). Данное исследование должно проводиться в лаборатории, имеющей опыт проведения таких тестов, с использованием валидированных методов определения статуса мутаций генов KRAS и NRAS в экзонах 2, 3 и 4. При комбинированной терапии следует придерживаться рекомендаций по модификации доз совместно назначаемых химиотерапевтических препаратов, приведенных в инструкциях по их применению. В любом случае, данные препараты не должны вводиться ранее, чем через 1 час после окончания инфузии препарата Эрбитукс®. Терапию препаратом Эрбитукс® рекомендуется продолжать до появления признаков прогрессирования заболевания. **Плоскоклеточный рак головы и шеи:** У пациентов с местно-распространенным ПРГШ препарат Эрбитукс® применяется совместно с лучевой терапией. Рекомендуется начинать лечение препаратом Эрбитукс® за 7 дней до начала лучевой терапии и продолжать его до окончания лучевой терапии. У пациентов с рецидивирующим и/или метастатическим ПРГШ препарат Эрбитукс® применяется в комбинации с химиотерапией на основе препаратов платины. Препарат Эрбитукс® используется как поддерживающая терапия до появления признаков прогрессирования заболевания. Химиотерапевтические препараты не должны вводиться ранее, чем через 1 час после окончания инфузии препарата Эрбитукс®. У пациентов с рецидивирующим и/или метастатическим ПРГШ, у которых химиотерапия не дала результатов, препарат Эрбитукс® применяется в режиме монотерапии. Терапию препаратом Эрбитукс®

рекомендуется продолжать до появления признаков прогрессирования заболевания. **С осторожностью:** При нарушениях функции печени и/или почек, угнетении костномозгового кроветворения, сердечно-легочных заболеваниях в анамнезе, пожилом возрасте. **Побочное действие:** Основными нежелательными эффектами цетуксимаба являются кожные реакции, которые отмечаются у >80 % пациентов; гипомегния, отмечающаяся у >10 % пациентов; и инфузионные реакции легкой или средней степени выраженности у >10 % пациентов выраженной степени – у >1 % пациентов. Ниже приведен перечень нежелательных явлений, которые наблюдаются при применении препарата Эрбитукс®. Для обозначения частоты нежелательных явлений используется следующая классификация: очень часто (>1/10), часто (от >1/100 до <1/10), нечасто (от > 1/1000 до <1/100), редко (от > 1/10000 до <1/1000), очень редко (<1/10000), частота неизвестна (не может быть оценена на основании имеющихся данных). **Нарушения со стороны нервной системы:** часто – головная боль; **со стороны органов зрения:** часто – конъюнктивит; **со стороны пищеварительной системы:** часто – диарея, тошнота, рвота; **со стороны кожи и подкожных тканей:** очень часто – кожные реакции. Кожные реакции могут развиваться более, чем у 80% пациентов (главным образом, акнеподобная сыпь и/или менее часто кожный зуд, сухость кожи, шелушение, гипертрихоз или поражение ногтей, например, паронихия). Приблизительно в 15% кожные реакции носят выраженный характер, в единичных случаях развивается некроз кожи. Большинство кожных реакций развиваются в течение первых 3 недель терапии и обычно разрешаются без последствий после отмены препарата, при соблюдении рекомендаций по коррективке режима дозирования; **со стороны обмена веществ и питания:** очень часто – гипомегния, часто – дегидратация, гипокальциемия, анорексия, которая может приводить к снижению массы тела; **Общие расстройства и нарушения, связанные с введением препарата:** очень часто: инфузионно-зависимые реакции легкой и средней степени тяжести; мукузиты, в некоторых случаях тяжелые; часто: тяжелые инфузионно-зависимые реакции. **Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:** очень часто: повышение уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы (ЩФ). **Особые указания:** терапию препаратом Эрбитукс® следует проводить под наблюдением врача, имеющего опыт использования противоопухолевых лекарственных препаратов. **Инфузионно-зависимые реакции:** При инфузионно-зависимой реакции легкой или средней степени тяжести рекомендуется снизить скорость введения препарата. При последующих инфузиях следует вводить препарат с уменьшенной скоростью. При развитии тяжелой инфузионно-зависимой реакции необходимо немедленно отменить препарат Эрбитукс® и провести неотложную терапию при необходимости. Повторное применение препарата Эрбитукс® в данном случае противопоказано. При введении препарата Эрбитукс® инфузионные реакции обычно развиваются во время первой инфузии или в течение 1 часа после ее завершения, однако в некоторых случаях они могут возникнуть и спустя несколько часов после инфузии, а также при повторных введениях. Пациент должен быть предупрежден о возможности таких отсроченных реакций и необходимости обратиться к врачу в случае их возникновения. Развитие тяжелой инфузионной реакции требует немедленной и полной отмены цетуксимаба, а также может потребовать проведения экстренной терапии. Особое внимание следует уделять пациентам с тяжелым общим состоянием и сопутствующими заболеваниями сердца или легких. **Колоректальный рак с мутантным типом генов RAS.** Препарат Эрбитукс® не должен применяться при лечении колоректального рака с мутантным типом генов RAS или если статус мутации генов RAS не определен. Результаты клинических исследований свидетельствуют об отрицательном соотношении польза/риск при использовании препарата при опухолях с мутантным типом генов RAS, в частности, при применении цетуксимаба в комбинации с химиотерапией на основе оксалиплатина.

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРЕПАРАТА, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНЫМ ТЕКСТОМ ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.