

# Онкологическая КОЛОПРОКТОЛОГИЯ

Ежеквартальный научно-практический рецензируемый журнал

*Необходимо ли удаление  
бессимптомной первичной  
опухоли при нерезектабельном  
метастатическом раке  
толстой кишки?*

*Аргоноплазменная коагуляция  
в колопроктологии:  
клинический опыт  
и перспективы метода*

*Роль стволовых клеток  
в канцерогенезе  
толстой кишки*

3

ТОМ 5  
2 0 1 5

# ФТОРАФУР®

Tegafur

Туморактивируемый<sup>1</sup> оригинальный  
фторпиримидин

Проверено временем  
доказано жизнью



- Фторафур® – безопасная и эффективная альтернатива длительным инфузиям 5-ФУ при предоперационной химиолучевой терапии неоперабельного РПК<sup>2,5</sup>
- Частота общего ответа при комбинации Фторафура® с Лейковорином в 2 раза выше ( $p < 0,004$ ) в сравнении с режимом Мейо при метастазах КРР<sup>4</sup>
- Фторафур® обеспечивает лучшую переносимость и качество жизни в сравнении с 5-ФУ<sup>3</sup>

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Komatsu T et al. *Clinical Cancer Research* Vol. 7, 675–681, March 2001
2. J. A. DIAZ-GONZALEZ et al. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 61, No. 5, pp. 1378–1384, 2005.
3. Ron G.I. et al. *Anti Cancer Drugs* 1996; 7:649-654
4. M. Nogue, et al. *European Journal of Cancer* 41 (2005) 2241-2249
5. A. CALVO et al. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 51, No. 5, pp. 1264–1270, 2001

## ИЗДАНИЕ РЕГИОНАЛЬНОЙ ОБЩЕСТВЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ «ОБЩЕСТВО СПЕЦИАЛИСТОВ ПО ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ КОЛОПРОКТОЛОГИИ»

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, статьи индексируются 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

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

<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) ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

### ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

### ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

**Артамонова Елена Владимировна**, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения изучения новых противоопухолевых лекарств ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)  
**Алиев Вячеслав Афандиевич**, к.м.н., сотрудник ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

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

О С Н О В А Н В 2 0 1 0 Г .

**Адрес редакции:**  
115478, Москва, Каширское шоссе, 24,  
стр. 15, НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.  
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19  
e-mail: [abv@abvpress.ru](mailto:abv@abvpress.ru)  
[www.abvpress.ru](http://www.abvpress.ru)

**Статьи направлять по адресу:** 115478,  
Москва, Каширское шоссе, 24, стр. 15  
С.С. Гордееву  
e-mail: [info@oncoproct.ru](mailto:info@oncoproct.ru)

**Редактор В.А. Наумкина**  
**Координатор В.Е. Бугаёв**  
**Корректор Е.А. Иванова**

**Дизайн Е.В. Степанова**  
**Верстка О.В. Гончарук**  
**Служба подписки и распространения**  
**И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19,**  
**[base@abvpress.ru](mailto:base@abvpress.ru)**  
**Руководитель проекта**  
**А.Г. Барычева, +7 (499) 929-96-19,**  
**[alla@abvpress.ru](mailto:alla@abvpress.ru)**

Журнал зарегистрирован  
в Федеральной службе по надзору  
в сфере связи, информационных  
технологий и массовых  
коммуникаций ПИ № ФС 77-42284  
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 (Print)  
ISSN: 2413-0583 (Online)

3<sup>ТОМ 5</sup>  
'15

Онкологическая  
колопроктология. 2015. Том 5.  
№ 3. 1–52

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2015

Подписной индекс в каталоге  
«Пресса России» — 80011

Отпечатано в типографии  
ООО «Тверская Фабрика Печати»

Тираж 3000 экз.

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

**Вашакмадзе Леван Арчилович**, д.м.н., главный научный сотрудник отделения радиохирургии научно-исследовательского института клинической онкологии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, 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 ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

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

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

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

**Хатков 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, Азербайджанская Республика)

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

## THE JOURNAL OF THE REGIONAL PUBLIC ORGANIZATION "SOCIETY OF COLORECTAL ONCOLOGISTS"

The journal is put on the Higher Attestation Commission (HAC) list of periodicals (the list of leading peer-reviewed scientific journals recommended to publish the basic research results of doctor's and candidate's theses).

In 2011, it was included in the Research Electronic Library and the Russian Science Citation Index (RSCI) and has an impact factor.

In 2015, the journal has been registered with Cross-Ref; its papers are indexed with the digital object identifier (DOI).

Since 2015, the journal's electronic version has been available in the leading Russian and international electronic libraries, including EBSCO.



# Colorectal ONCOLOGY

THE JOURNAL  
is intended for specialists  
involved in the diagnosis and  
treatment of colorectal cancer

QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

<http://ok.elpub.ru>

### CHIEF EDITOR

**Barsukov Yuriy A., MD, PhD, Professor, Holder of the Grant of the President of the Russian Federation (2007), Laureate of the Russian Federation Government Prize in Science and Technology (2004 and 2013), 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 at the Ministry of Health of Russia (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 at the Ministry of Health of Russia (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 at the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)**

**Aliev Vyacheslav A., MD, PhD, Employee of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center at the Ministry of Health of Russia (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)**

FOUNDED IN 2010

3<sup>VOL. 5</sup>  
'15

**Editorial Office:**  
Research Institute of Carcinogenesis,  
Floor 3, 24 Kashirskoye Shosse, Build. 15,  
Moscow, 115478. Tel/Fax: +7 (499) 929-96-19  
e-mail: [abv@abvpress.ru](mailto:abv@abvpress.ru)  
[www.abvpress.ru](http://www.abvpress.ru)

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

**Editor V.A. Naumkina**  
**Coordinating Editor V.E. Bugayov**

**Proofreader E.A. Ivanova**  
**Designer E.V. Stepanova**  
**Maker-up O.V. Goncharuk**

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

**Project Manager**  
**A.G. Barycheva +7 (499) 929-96-19,**  
**[alla@abvpress.ru](mailto:alla@abvpress.ru)**

*The journal was registered  
at the Federal Service for Surveillance  
of Communications, Information*

*Technologies, and Mass Media*  
*ИИ № ФС77-42284 dated*  
*08 October 2010.*

**If materials are reprinted in whole  
or in part, reference must necessarily  
be made to the "Onkologicheskaya  
Koloproktologiya".**

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

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

ISSN: 2220-3478 (Print)  
ISSN: 2413-0583 (Online)

Onkologicheskaya Koloproktologiya.  
2015. Vol. 5. No 3. 1–52

© PH "ABV-Press", 2015  
Pressa Rossii catalogue index:  
80011

Printed at the Tver Printing  
Factory  
3,000 copies

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

**Vashakmadze Levan A., MD**, Principal Researcher, Department of Radiosurgery, Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, 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 at the Ministry of Health of Russia (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 at the Ministry of Health of Russia, 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 at the Ministry of Health of Russia (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 at the Ministry of Health of Russia (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 at the Ministry of Health of Russia, 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 at the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

**Tkachev Sergey I., MD, PhD**, Head of the Radiation Oncology and Radiologic Division at N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center at the Ministry of Health of Russia, 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 at the Ministry of Health of Russia, 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, Republic of Azerbaijan)

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



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 другие 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](mailto:abv@abvpress.ru)

## НАШИ САЙТЫ



[www.abvpress.ru](http://www.abvpress.ru)



[www.oncoproct.ru](http://www.oncoproct.ru)



[www.roou.ru](http://www.roou.ru)



[www.hnonco.ru](http://www.hnonco.ru)



[www.netoncology.ru](http://www.netoncology.ru)



[www.urotoday.ru](http://www.urotoday.ru)



[www.neuromuscular.ru](http://www.neuromuscular.ru)



[www.breastcancersociety.ru](http://www.breastcancersociety.ru)

## Содержание

|                   |   |
|-------------------|---|
| От редакции ..... | 8 |
|-------------------|---|

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

|                                                                                                                       |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <i>М.Ю. Федянин, А.А. Трякин, С.А. Тюляндин</i>                                                                       |    |
| Необходимо ли удаление бессимптомной первичной опухоли при нерезектабельном метастатическом раке толстой кишки? ..... | 9  |
| <i>Н.А. Нефёдова, П.Г. Мальков</i>                                                                                    |    |
| Роль стволовых клеток в канцерогенезе толстой кишки .....                                                             | 15 |

### ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

|                                                                                                                            |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <i>Е.Н. Десятов, Ф.Ш. Алиев</i>                                                                                            |    |
| Аргонплазменная коагуляция в колопроктологии: клинический опыт и перспективы метода .....                                  | 25 |
| <i>А.О. Расулов, В.М. Кулушев, В.С. Ананьев, М.Ю. Федянин, Н.А. Козлов</i>                                                 |    |
| Лечебный патоморфоз опухоли после проведения предоперационной химиотерапии при распространенном раке ободочной кишки ..... | 33 |

### КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

|                                                                                                                                                             |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <i>М.Х. Фридман, В.И. Гилинский, Е.Ю. Климов, Е.Ю. Зорина, Г.Н. Хрыков</i>                                                                                  |    |
| Многоэтапное хирургическое лечение первично-множественного синхронного рака толстой кишки у больного старческого возраста: клиническое наблюдение .....     | 38 |
| <i>Ю.А. Барсуков, В.А. Алиев, Д.В. Кузьмичёв, И.Ш. Татаев, Ж.М. Мадьяров, Ю.Ю. Ковалёва, А.И. Овчинникова, И.Н. Дурдыклычев</i>                             |    |
| Успешный опыт комплексного лечения больных местно-распространенным и метастатическим раком (аденокарциномой) анального канала: клинические наблюдения. .... | 42 |

|                     |    |
|---------------------|----|
| <b>ЮБИЛЕЙ</b> ..... | 51 |
|---------------------|----|

|                                                   |    |
|---------------------------------------------------|----|
| <b>ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ (ОБНОВЛЕННАЯ)</b> ..... | 52 |
|---------------------------------------------------|----|

## Contents

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

### LITERATURE REVIEW

|                                                                                                                                                            |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <i>M. Yu. Fedyanin, A.A. Tryakin, S.A. Tyulyandin</i><br>Does asymptomatic primary tumor need to be removed in unresectable metastatic colon cancer? ..... | 9  |
| <i>N.A. Nefedova, P.G. Mal'kov</i><br>Role of stem cells in large bowel carcinogenesis .....                                                               | 15 |

### ORIGINAL REPORT

|                                                                                                                                                                          |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <i>E.N. Desyatov, F.Sh. Aliev</i><br>Argon plasma coagulation in coloproctology: clinical experience<br>with and prospects for the technique. ....                       | 25 |
| <i>A.O. Rasulov, V.M. Kulushev, V.S. Ananiev, M. Yu. Fedyanin, N.A. Kozlov</i><br>Tumor regression after neoadjuvant chemotherapy in locally advanced colon cancer ..... | 33 |

### CASE REPORT

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <i>M.H. Fridman, V.I. Gilinskiy, E. Yu. Klimov, E. Yu. Zorina, G.N. Khrykov</i><br>Multistage surgical treatment of elderly patient with multiple colon cancer: case report .....                                                                                                                     | 38 |
| <i>Yu.A. Barsukov, V.A. Aliev, D.V. Kuzmichev, I.Sh. Tataev, Zh.M. Mad'yarov,<br/>Yu. Yu. Kovaleva, A.I. Ovchinnikova, I.N. Durdyklychev</i><br>Successful experience in combination treatment for locally advanced and metastatic cancer<br>(adenocarcinoma) of the anal canal: clinical cases ..... | 42 |

|               |    |
|---------------|----|
| JUBILEE ..... | 51 |
|---------------|----|

|                                         |    |
|-----------------------------------------|----|
| INFORMATION FOR AUTHORS (UPDATED) ..... | 52 |
|-----------------------------------------|----|

## От редакции

### *Многоуважаемые коллеги!*

Мы рады представить вам осенний выпуск журнала «Онкологическая колопроктология». Хотим обратить ваше внимание на представленные в выпуске обзорные статьи. Большое прикладное значение имеет материал о необходимости удаления бессимптомной первичной опухоли у больных диссеминированным колоректальным раком. Несмотря на многочисленность исследований и широкое распространение доказательной медицины, в лечении метастатического рака толстой кишки остается много нерешенных и спорных вопросов. Один из наиболее актуальных — роль и место хирургии при наличии нерезектабельных метастазов — подробно освещен в одной из публикаций. Мы предлагаем читателям обратить на нее особое внимание. Подходы к лечению диссеминированного колоректального рака в нашей стране очень сильно разнятся между клиниками и далеко не всегда являются адекватными. Распространение новой информации об этой проблеме очень актуально, тем более что методы современной онкотерапии дают пациентам большие возможности, и данной группе больных следует уделять не меньшее внимание, чем тем, кому лечение проводилось в радикальном объеме.

Не менее интересным нам представляется материал о роли стволовых клеток в канцерогенезе толстой кишки. База фундаментальных знаний по онкологии непрерывно пополняется. Мы можем видеть, что и в России большое внимание уделяется новым исследованиям и разработкам, многие из которых в обозримом будущем могут значительно изменить клиническую практику.

Традиционно номер завершается описанием редких и интересных клинических наблюдений.

Мы благодарим читателей за интерес к нашему журналу и ждем новые материалы и вопросы для научных дискуссий!

*Редакционная коллегия*

## Необходимо ли удаление бессимптомной первичной опухоли при нерезектабельном метастатическом раке толстой кишки?

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

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Михаил Юрьевич Федянин fedianinmi@mail.ru

На момент постановки диагноза «рак толстой кишки» у трети пациентов выявляются отдаленные метастазы неоперабельного характера. Нередко первичная опухоль в толстой кишке имеет бессимптомное течение. Соответственно, перед хирургом и химиотерапевтом встает вопрос: удалять первичную опухоль или безотлагательно начинать химиотерапию (ХТ)? В условиях отсутствия результатов проспективных рандомизированных исследований, посвященных решению данного вопроса, необходимо рассмотреть все аргументы «за» и «против» удаления первичной опухоли: биологические особенности взаимоотношения первичной опухоли и метастазов, риск развития осложнений со стороны первичной опухоли в процессе ХТ, действует ли ХТ в равной степени на метастазы и на первичную опухоль, необходимо провести анализ ретроспективных исследований прогностического значения удаления первичной опухоли при наличии метастазов. Изучению данных аспектов и посвящен настоящий обзор литературы.

**Ключевые слова:** рак толстой кишки, рак прямой кишки, первичная опухоль, химиотерапия, метастазы, риск развития осложнений, бессимптомное течение, ретроспективное исследование

DOI: 10.17650/2220-3478-2015-5-3-9-14

### Does asymptomatic primary tumor need to be removed in unresectable metastatic colon cancer?

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

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

Every third colorectal cancer patient has inoperable metastatic disease upon diagnosis. And quite often the primary tumor is asymptomatic. The question stands for surgeon and medical oncologist, whether to proceed with upfront surgery or systemic chemotherapy. Considering the absence of prospective randomized clinical trials, we must discuss all potential benefits and drawbacks of both approaches, biological interactions between the primary tumor and metastases, risk of complications, associated with primary tumor during chemotherapy, relative efficacy of chemotherapy for primary tumor and metastatic nodes, we must perform a retrospective analysis of prognostic value of primary tumor resection. This review discusses all of the aforementioned questions.

**Key words:** colon cancer, rectal cancer, primary tumor, chemotherapy, metastases, the risk of complications, asymptomatic, retrospective study

#### Введение

У 20–30 % больных раком толстой кишки (РТК) уже при постановке диагноза выявляются метастазы [1]. До настоящего времени первым этапом в тактике лечения таких пациентов являлось удаление первичной опухоли, вторым — назначение системной химиотерапии (ХТ). Такой подход, с одной стороны, определялся контролем возникновения осложнений со стороны первичной опухоли [2–4], а, по данным некоторых исследований, и увеличением продолжительности жизни [5, 6]. С другой стороны, данная операция не излечивает пациента, а возникновение послеоперационных осложнений может приводить к отсрочке начала ХТ [7]. В случае бессимптомной первичной опухоли и при наличии нерезектабельных метастазов встает вопрос: удалять первичную опухоль или безотлагательно начинать ХТ? Решению данного вопроса и посвящен настоящий обзор литературы.

#### Биологические особенности взаимоотношения первичной опухоли и метастазов

С биологической точки зрения существуют 2 теории, определяющие взаимоотношение первичной опухоли и метастазов при РТК. По одной из них первичная опухоль выделяет хемокины (например, CCL5), которые стимулируют способность клеток к инвазии и метастазированию [8]. Поэтому удаление первичной опухоли способствует снижению скорости роста метастазов. По другой теории первичная опухоль может выделять хемокины (например, CCL25), которые усиливают пролиферацию клеток первичной опухоли, но подавляют способность клеток к инвазии и метастазированию. Таким образом, резекция первичной опухоли, наоборот, может способствовать росту уже имеющихся метастазов, ухудшая прогноз течения заболевания [9].

G. E. van der Wal и соавт. выявили высокие уровни ангиогенных факторов в первичной опухоли, в мета-

статических клетках в печени и в окружающей неизмененной печеночной паренхиме у пациентов с синхронными метастазами РТК, тогда как в опухолях с метастазами и удаленной несколько месяцев назад первичной опухоли уровень ангиогенных факторов в метастазах и окружающей паренхиме печени был статистически значимо меньше. Данный факт можно считать основанием для удаления первичной опухоли при метастатическом РТК [10]. Но это не значит, что удаление первичной опухоли при синхронных метастазах «улучшит» ангиогенный профиль метастатических очагов. Тем более, что в своих публикациях С. F. Peeters и соавт. доказывают по данным позитронно-эмиссионной томографии усиление метаболической активности в метастазах после резекции кишки у больных с синхронными метастазами. Молекулярный анализ, проведенный этой же группой ученых, выявил усиление митоза, снижение апоптоза опухолевых клеток в метастазах, усиление сосудистой плотности в метастазах и переживающей ткани печени после удаления первичной опухоли [11–15]. Таким образом, с биологической точки зрения, сохранение бессимптомной первичной опухоли при синхронных метастазах более аргументировано.

#### Действие химиотерапии на первичную опухоль

Другой не менее важный вопрос: оказывает ли ХТ одинаковый противоопухолевый эффект на первичный очаг и на метастазы? В проспективное рандомизированное исследование FOxTROT были включены пациенты с аденокарциномой ободочной кишки стадии Т3 или Т4 с экстрамуральной инвазией на глубину  $\geq 5$  мм. Больные были разделены на 2 группы: с предоперационным назначением 3 курсов ХТ по схеме FOLFOX с панитумумабом или без и операцией с последующей адъювантной ХТ (1-я группа) и операцией с последующим лечением (стандартный подход, 2-я группа). После предоперационной ХТ морфологический регресс опухоли выраженной или значительной степени был выявлен у 31 % больных, а снижение стадии заболевания достигнуто у 20 %, но данных о выживаемости пока представлено не было [16]. Интересно отметить, что аналогичные результаты по достижению лекарственного патоморфоза наблюдаются после проведенного предоперационного лечения РТК с метастазами в печень [17]. Результаты исследования FOxTROT показывают одинаковую чувствительность первичной опухоли (по крайней мере ободочной кишки) и метастазов к стандартной ХТ.

Также опубликован опыт клиники Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) по проведению предоперационной ХТ без лучевой терапии с последующим хирургическим лечением при местно-распространенном раке прямой кишки. Выполнение 6 курсов ХТ по схеме FOLFOX6 (первые 4 – с бевацизумабом) опре-

делило достижение полного патоморфологического регресса опухоли у 25 % больных [18].

В 2015 г. Y. Deng и соавт. представили предварительные результаты проспективного рандомизированного исследования по изучению самостоятельной роли ХТ в предоперационном лечении больных с II–III стадией рака прямой кишки. В группе пациентов, до операции получавших ХТ по схеме FOLFOX6, патоморфологический ответ опухоли на лечение составил 37,9 % [19]. Таким образом, независимо от места локализации опухоли в толстой кишке ХТ оказывает равноценное противоопухолевое действие как на первичный очаг, так и на метастазы.

#### Осложнения со стороны первичной опухоли в процессе химиотерапии

Рассматривая у больных с метастазами вопрос безопасности сохраненной первичной опухоли в отношении развития таких осложнений, как непроходимость, кровотечения, перфорация кишки, следует обратить внимание на публикацию M.G.W. Scheer и соавт. Проведенный ими метаанализ 7 рандомизированных исследований показал, что при сохранении первичной опухоли непроходимость развивается у 5,6–29,0 % больных на фоне ХТ (чаще при поражении левых отделов толстой кишки – 21 %). Кровотечения из первичной опухоли и перфорация кишки – события более редкие и не превышают 0–3,7 и 0–6,1 % соответственно. При этом в исследованиях, посвященных удалению первичной опухоли перед началом системной терапии, частота послеоперационных осложнений и смертность составили 18,8–47,0 и 0–4,6 % соответственно [20].

Изучая опыт клиники MSKCC (лечение когорты 233 больных с сохраненной первичной опухолью при метастатическом РТК), исследователи во главе с G.A. Poultsides выявили, что только у 26 (11 %) пациентов развились осложнения со стороны первичной опухоли, которые в 36 % случаев были купированы консервативно [21]. Таким образом, больным с метастатическим РТК можно отсрочить выполнение операции по поводу первичной бессимптомной опухоли, не опасаясь высокого риска возникновения осложнений с ее стороны.

Можно ли предсказать развитие осложнений со стороны первичной опухоли в процессе ХТ? В исследовании Y. Miyamoto и соавт. проведен ретроспективный анализ данных 131 пациента с нерезектабельными метастазами РТК. Больные были рандомизированы на 2 группы: в 1-ю вошли 63 (48 %) пациента с сохраненной первичной опухолью, во 2-ю – 68 (52 %) пациентов с удаленной первичной опухолью. Группы сравнения статистически значимо отличались по таким факторам, как уровень раково-эмбрионального антигена (РЭА) перед началом лечения и число пораженных метастазами зон  $\geq 2$  (выше в 1-й группе:

49 % против 29 %). Тем не менее группы не различались по частоте достижения объективного ответа на ХТ (49 % против 41 %) и продолжительности жизни (30,4 мес против 24,1 мес,  $p = 0,53$ ). В группе без резекции у 25,4 % больных отмечались осложнения со стороны первичной опухоли, всем им в дальнейшем было проведено оперативное лечение. Это исследование мы считаем интересным, потому что авторы попытались определить факторы риска возникновения осложнений со стороны первичной опухоли в процессе ХТ, и лишь распространение опухоли по всей окружности стенки кишки было ассоциировано с развитием осложнений [22]. А вот в исследовании G.A. Poultides и соавт. не было выявлено факторов, связанных с развитием осложнений со стороны первичной опухоли в процессе ХТ. В анализ включались такие показатели, как уровень РЭА, лактатдегидрогеназы, альбумина и количество органов, пораженных метастазами, но не рассматривались характеристики самой первичной опухоли [21]. Справедливости ради следует отметить, что и в исследовании N. Ballian и соавт. при проведении колоноскопии не удалось выявить признаков, ассоциированных с дальнейшим развитием осложнений со стороны первичной опухоли в процессе специфического лечения [23].

Таким образом, принимая во внимание результаты этих исследований, можно сделать вывод, что у пациентов без циркулярного поражения опухолью кишки и при поражении правых ее отделов риск развития осложнений в процессе ХТ будет минимальным.

#### **Сравнительные исследования по изучению прогностической роли удаления первичной опухоли**

При оценке прогностической роли удаления первичной опухоли в проспективно проведенных исследованиях FFCD9601 и CAIRO/CAIRO2, отмечена более высокая выживаемость пациентов с удаленной первичной опухолью [5, 6]. Это могло быть обусловлено тем, что ХТ начиналась только при условии, что пациент уже восстановился после проведенного хирургического вмешательства, если же реабилитация больного не происходила в установленные сроки, его исключали из исследования. Также в обеих работах в рандомизированный этап наблюдения включались пациенты уже после выполнения операции на толстой кишке. Тем самым нельзя исключить субъективный отбор больных только с благоприятным прогнозом в данные исследования: пациенты в группе с удалением первичной опухоли имели меньшее распространение заболевания. Кроме этого, следует отметить и неадекватность режимов ХТ, используемых в данных работах. Например, в исследовании F. Ferrand и соавт. применялась схема лейковорин + фторурацил + ралтитрексед [6].

В 2012 г. были представлены результаты анализа 4 проспективных исследований (FFCD9601, FFCD2000–05, ACCORD13 и ML16987) по влиянию удаления первич-

ной опухоли на выживаемость при метастатическом РТК. В него вошли данные 810 больных, из которых у 41 % первичная опухоль была сохранена. Авторы выявили существенное снижение риска смерти (на 40 %) у больных с резекцией первичной опухоли по сравнению с пациентами с сохраненным образованием. Однако сравниваемые группы различались по таким значимым прогностическим факторам, как уровни РЭА, щелочной фосфатазы и локализация опухоли в ободочной кишке. Чаше неблагоприятный прогноз был характерен для больных с сохраненной первичной опухолью. Тем не менее при последующем анализе было выявлено, что благоприятный эффект на выживаемость от удаления сохранялся только при уровне РЭА < 600 нг/мл. То есть авторы предложили дифференцированный подход к отбору пациентов для удаления первичной опухоли. Однако риск субъективного отбора больных в данном анализе остается высоким, и результаты могли быть случайными [24].

В крупном популяционном ретроспективном анализе эффективности ХТ, включившем 1378 больных, из которых у 31,5 % первичная опухоль была сохранена (контрольная группа), выявлены выраженные различия в показателях продолжительности жизни в пользу пациентов с удаленной первичной опухолью: 18,3 мес против 8,4 мес,  $p < 0,001$ . Как и в предыдущем исследовании, сравниваемые группы были крайне неоднородны, при этом в группе без удаления первичной опухоли преобладали пациенты с негативными прогностическими факторами: пожилой возраст, уровень по шкале ECOG  $\geq 2$ , поражение метастазами более 2 зон, нарушения биохимических показателей крови. После исключения пациентов с удаленными метастазами выживаемость в группе с удаленной первичной опухолью стала приближаться к группе контроля: 15,2 мес против 8,3 мес,  $p < 0,001$ . Возникает вопрос: как будут различаться показатели выживаемости при сравнении групп, сбалансированных по прогностическим факторам [25]?

S. Ishihara и соавт. в 2015 г. описали свой подход к оценке роли удаления первичной опухоли у больных с метастатическим РТК. Сравнив характеристики 1782 пациентов с удаленной первичной опухолью с 200 пациентами, которым сначала была выполнена ХТ, авторы показали улучшение общей выживаемости в группе с удаленной первичной опухолью и обнаружили дисбаланс между группами по основным прогностическим признакам. Тогда они изучили влияние удаления первичной опухоли на выживаемость в каждой анализируемой подгруппе пациентов. Благоприятный эффект от удаления первичной опухоли отсутствовал у больных в возрасте старше 65 лет, у лиц женского пола и при локализации заболевания в правой половине толстой кишки [26]. И хотя авторы нашли теоретические обоснования для каждого из факторов, в данном анализе также нельзя исключить субъективный отбор больных, потому что остаются неучтенные по-

казатели, по которым группы могут расходиться. Считаем, что необходимо с большой осторожностью подходить к результатам таких ретроспективных исследований.

Если предположить, что в популяции пациентов имеется фактор, который значимо влияет на выживаемость больных (например, удаление первичной опухоли), то изменение его встречаемости в популяции будет приводить и к изменению продолжительности жизни больных. По данным базы SEER (США), из 64 157 больных РТК IV стадии 67,4 % перед началом ХТ была удалена первичная опухоль. С.У. Ни и соавт., проанализировавшие эту базу, выявили признаки, ассоциированные с удалением первичной опухоли: молодой возраст, нахождение в браке, женский пол, высокая степень дифференцировки опухоли и локализация очага болезни в ободочной кишке. При этом за несколько десятилетий отмечено уменьшение числа случаев удаления первичной опухоли: с 74,5 % в 1988 г. до 57,4 % в 2010 г., тогда как отдаленная общая выживаемость пациентов неуклонно возрастала: с 8,6 % в 1988 г. до 17,8 % в 2009 г. [27]. Конечно, основной вклад в выживаемость таких больных вносит появление новых противоопухолевых препаратов. Однако мы видим, что вероятное прогностическое значение удаления первичной опухоли для всей популяции больных с метастатическим РТК, если оно конечно есть, является минимальным и нивелируется проведением современной ХТ.

Один из первых метаанализов, изучавших влияние удаления первичной опухоли у больных с метастатическим РТК, был проведен R. Cirocchi и соавт. в 2012 г. Ими были проанализированы 7 работ (из доступных 26). При этом данные по отдаленной выживаемости присутствовали только в 4. Из них в 2 исследованиях был отмечен благоприятный эффект на выживаемость от удаления первичной опухоли, в остальных — неблагоприятный. Следует отметить, что в метаанализ включались исследования, выполненные в конце 1990-х годов, когда режимы ХТ не были современными [28].

В 2014 г. был опубликован более крупный метаанализ исследований, посвященных прогностической роли удаления первичной опухоли у больных с метастатическим РТК. В него вошли данные уже 21 исследования, включившие суммарно 44 226 пациентов. Авторы получили статистически значимое снижение риска смерти у больных после резекции первичной опухоли (отношение рисков (ОР) 0,28; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,165–0,474;  $p < 0,001$ ). Однако следует отметить, что группа пациентов с удаленной опухолью имела благоприятный прогноз и за счет других факторов: большее число больных с поражением метастазами только печени (ОР 1,551; 95 % ДИ 1,247–1,929;  $p < 0,001$ ), меньшее число больных с поражением  $> 2$  органов метастазами (ОР 0,653; 95 % ДИ 0,508–0,839;  $p = 0,001$ ), меньшее число больных с локализацией первичной опухоли в прямой кишке (ОР 0,495;

95 % ДИ 0,390–0,629;  $p < 0,001$ ). При проведении под-анализа в отдельных группах — с метастатическим поражением только печени или среди больных с поражением  $> 2$  органов метастазами — благоприятный эффект от удаления первичной опухоли значимо уменьшался [29]. И снова повторим вопрос: что будет с ролью хирургического лечения, если продолжить уравнивать группы больных по всем прогностическим факторам?

Принимая во внимание тот факт, что в предыдущий метаанализ включались преимущественно исследования с неадекватными режимами ХТ, интересно изучить влияние удаления первичной опухоли в условиях современных схем. Так, A. Watanabe и соавт. изучили влияние удаления первичной опухоли на выживаемость у 158 больных, из которых операция не проводилась в 70,9 % случаев. Группы сравнения не различались ни по статусу ECOG, ни по возрасту, ни по локализации первичной опухоли. Как и в предыдущих исследованиях, в группе без операции у больных чаще отмечалось поражение  $\geq 2$  органов метастазами, чаще встречались пациенты с высоким риском прогрессирования (по индексу Kohnе). Большинству больных проводилась терапия дуплетами с бевацизумабом. Несмотря на менее благоприятный прогноз для пациентов без операции, графики выживаемости сравниваемых групп не отличались. Такой признак, как удаление первичной опухоли перед началом ХТ не влиял на продолжительность жизни при многофакторном анализе. Следует отметить, что время с момента первого визита больного к врачу до начала ХТ, было значимо дольше в группе резекции: медиана 47 дней против 17 дней. Возможно, этот фактор и определял нивелирование положительного влияния от удаления первичной опухоли на выживаемость, если оно, конечно, существует [30].

Внедрение новых препаратов в лечение больных метастатическим РТК, несомненно, увеличивает продолжительность жизни, однако пока недостаточно данных для оценки влияния ХТ (в первую очередь препаратов антиангиогенного профиля действия, увеличивающих риск кровотечений) на развитие осложнений со стороны первичной опухоли. Кроме того, интересно оценить насколько они эффективны в условиях сохранения первичного очага. F. Ghiringhelli и соавт. ретроспективно оценили действие бевацизумаба в зависимости от удаления или сохранения первичной опухоли у 233 больных. Было выявлено, что добавление бевацизумаба к ХТ оказалось в общем эффективным, однако в группе с сохраненной первичной опухолью этот эффект терялся (ОР 0,98). Исследователи не сообщили о частоте возникновения осложнений при терапии бевацизумабом со стороны первичной опухоли. Также следует отметить расхождение сравниваемых групп по ряду прогностических факторов в пользу пациентов из группы резекции [31].

Еще в одном исследовании турецкие авторы сравнивали частоту осложнений у больных, получавших ХТ в комбинации с бевацизумабом, в зависимости от удаления или сохранения бессимптомной первичной опухоли. В группе больных с сохраненной опухолью только у 4,4 % возникли осложнения, потребовавшие хирургического вмешательства. При этом показатели медианы продолжительности жизни статистически не различались ( $p = 0,2$ ). Авторы сделали вывод о безопасности назначения бевацизумаба у больных с бессимптомными опухолями толстой кишки [32].

### Выводы

Таким образом, в отсутствии данных проспективных рандомизированных исследований, где основным изучаемым вопросом является прогностическое значение удаления первичной опухоли у больных с нерезектабельными метастазами РТК, невозможно дать четкие рекомендации по необходимости удаления бессимптомной опухоли. Проведенный анализ литературы показывает, что удаление бессимптомной первичной опухоли у таких пациентов не должно являться главной целью, и в некоторых случаях лечение можно начинать с ХТ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Manfredi S., Lepage C., Hatem C. et al. Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 2006;244(2):254–9.
2. Sarela A.I., Guthrie J.A., Seymour M.T. et al. Non-operative management of the primary tumour in patients with incurable stage IV colorectal cancer. *Br J Surg* 2001;88(10):1352–6.
3. Tebbutt N.C., Norman A.R., Cunningham D. et al. Intestinal complications after chemotherapy for patients with unresected primary colorectal cancer and synchronous metastases. *Gut* 2003;52(4):568–73.
4. Costi R., di Mauro D., Veronesi L. et al. Elective palliative resection of incurable stage IV colorectal cancer: who really benefits from it? *Surg Today* 2011;41(2):222–9.
5. Venderbosch S., de Wilt J.H., Teerenstra S. et al. Prognostic value of resection of primary tumor in patients with stage IV colorectal cancer: retrospective analysis of two randomized studies and a review of the literature. *Ann Surg Oncol* 2011;18(12):3252–60.
6. Ferrand F., Malka D., Bourredjem A. et al. Impact of primary tumour resection on survival of patients with colorectal cancer and synchronous metastases treated by chemotherapy: results from the multicenter, randomized trial Federation Francophone de Cancerologie Digestive 9601. *Eur J Cancer* 2013;49(1):90–7.
7. Temple L.K., Hsieh L., Wong W.D. et al. Use of surgery among elderly patients with stage IV colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(17):3475–84.
8. Cambien B., Richard-Fiardo P., Karimjee B.F. et al. CCL5 neutralization restricts cancer growth and potentiates the targeting of PDGFRb in colorectal carcinoma. *PLoS One* 2011;6:e28842.
9. Chen H.J., Edwards R., Tucci S. et al. Chemokine 25-induced signalling suppresses colon cancer invasion and metastasis. *J Clin Invest* 2012;122(9):3184–96.
10. van der Wal G.E., Gouw A.S., Kamps J.A. et al. Angiogenesis in synchronous and metachronous colorectal liver metastases: the liver as a permissive soil. *Ann Surg* 2012;255(1):86–94.
11. Peeters C.F., de Waal R.M., Wobbes T., Ruers T.J. Metastatic dormancy imposed by the primary tumor: does it exist in humans? *Ann Surg Oncol* 2008;15(11):3308–15.
12. Peeters C.F., de Waal R.M., Wobbes T. et al. Outgrowth of human liver metastases after resection of the primary colorectal tumor: a shift in the balance between apoptosis and proliferation. *Int J Cancer* 2006;119(6):1249–53.
13. Peeters C.F., Westphal J.R., de Waal R.M. et al. Vascular density in colorectal liver metastases increases after removal of the primary tumor in human cancer patients. *Int J Cancer* 2004;112(4):554–9.
14. Scheer M.G., Stollman T.H., Vogel W.V. et al. Increased metabolic activity of indolent liver metastases after resection of a primary colorectal tumor. *J Nucl Med* 2008;49(6):887–91.
15. Naumov G.N., Folkman J., Straume O., Akslen L.A. Tumor-vascular interactions and tumor dormancy. *APMIS* 2008;116(7–8):569–85.
16. Foxtrot Collaborative Group. Feasibility of preoperative chemotherapy for locally advanced, operable colon cancer: the pilot phase of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;13(11):1152–60.
17. Chan G., Hassanain M., Chaudhury P. et al. Pathological response grade of colorectal liver metastases treated with neoadjuvant chemotherapy. *HPB (Oxford)* 2010;12(4):277–84.
18. Schrag D., Weiser M.R., Goodman K.A. et al. Neoadjuvant chemotherapy without routine use of radiation therapy for patients with locally advanced rectal cancer: a pilot trial. *J Clin Oncol* 2014;32(6):513–8.
19. Deng Y., Chi P., Lan P. et al. A multi-center randomized controlled trial of mFOLFOX6 with or without radiation in neoadjuvant treatment of local advanced rectal cancer (FOWARC study): Preliminary results. *J Clin Oncol* 2015;33(suppl; abstr 3500).
20. Scheer M.G., Sloots C.E., van der Wilt G.J., Ruers T.J. Management of patients with asymptomatic colorectal cancer and synchronous irresectable metastases. *Ann Oncol* 2008;19(11):1829–35.
21. Poultides G.A., Servais E.L., Saltz L.B. et al. Outcome of primary tumor in patients with synchronous stage IV colorectal cancer receiving combination chemotherapy without surgery as initial treatment. *J Clin Oncol* 2009;27(10):3379–84.
22. Miyamoto Y., Watanabe M., Sakamoto Y. et al. Evaluation of the necessity of primary tumor resection for synchronous metastatic colorectal cancer. *Surg Today* 2014;44(12):2287–92.
23. Ballian N., Mahvi D.M., Kennedy G.D. Colonoscopic findings and tumor site do not predict bowel obstruction during medical treatment of stage IV colorectal cancer. *Oncologist* 2009;14(6):580–5.
24. Faron M., Bourredjem A., Pignon J.P. et al. Impact on survival of primary tumor resection in patients with colorectal cancer and unresectable metastasis: Pooled analysis of individual patients' data from four randomized trials. *J Clin Oncol* 2012;30(suppl; abstr 3507).
25. Ahmed S., Leis A., Fields A. et al. Survival impact of surgical resection of primary tumor in patients with stage IV colorectal cancer: results from a large population-based cohort study. *Cancer* 2014;120(5):683–91.
26. Ishihara S., Nishikawa T., Tanaka T. et al. Benefit of primary tumor resection in stage IV colorectal cancer with unresectable metastasis: a multicenter retrospective study using a propensity score analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2015;30(6):807–12.

27. Hu C.Y., Bailey C.E., You Y.N. et al. Time trend analysis of primary tumor resection for stage IV colorectal cancer: less surgery, improved survival. *JAMA Surg* 2015;150(3):245–51.
28. Cirocchi R., Trastulli S., Abraha I. et al. Non-resection versus resection for an asymptomatic primary tumour in patients with unresectable stage IV colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;8:CD008997.
29. Clancy C., Burke J.P., Barry M. et al. A meta-analysis to determine the effect of primary tumor resection for stage IV colorectal cancer with unresectable metastases on patient survival. *Ann Surg Oncol* 2014;21(12):3900–8.
30. Watanabe A., Yamazaki K., Kinugasa Y. et al. Influence of primary tumor resection on survival in asymptomatic patients with incurable stage IV colorectal cancer. *Int J Clin Oncol* 2014;19(6):1037–42.
31. Ghiringhelli F., Bichard D., Limat S. et al. Bevacizumab efficacy in metastatic colorectal cancer is dependent on primary tumor resection. *Ann Surg Oncol* 2014;21(5):1632–40.
32. Cetin B., Kaplan M.A., Berk V. et al. Bevacizumab-containing chemotherapy is safe in patients with unresectable metastatic colorectal cancer and a synchronous asymptomatic primary tumor. *Jpn J Clin Oncol* 2013;43(1):28–32.

## Роль стволовых клеток в канцерогенезе толстой кишки

Н.А. Нефёдова, П.Г. Мальков

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»;  
Россия, 119192, Москва, Ломоносовский просп., 31, корп. 5

Контакты: Нина Александровна Нефёдова ale\_x\_05@mail.ru

Значительную роль в развитии и прогрессировании колоректального рака играют так называемые стволовые клетки опухоли (cancer stem cells, CSC), которые способны к самоподдержанию и мультипотентной дифференцировке. CSC могут образовываться из мутантных стволовых клеток или путем дедифференцировки эпителиальных клеток крипты. В последнее время большое внимание уделяется изучению роли CSC в раке толстой кишки, но крайне мало публикаций относительно их экспрессии в полипах толстой кишки. По классификации Всемирной организации здравоохранения (2010) в группу предопухолевых поражений толстой кишки помимо классических тубулярных, ворсинчатых и тубуло-ворсинчатых аденом отнесены так называемые зубчатые образования, включающие гиперпластический полип, зубчатую аденому на широком основании и традиционную зубчатую аденому. Большое количество публикаций посвящено вновь выделенным категориям CSC, но полного понимания процессов, вовлеченных в формирование полипов и их прогрессию в рак толстой кишки, до сих пор нет. Идентификация CSC в полипах толстой кишки позволит оценить их потенциал злокачественности, проводить адекватную терапию, определить объем операции и дальнейшую тактику лечения. Это в свою очередь будет способствовать раннему обнаружению и предотвращению рака. Выявление CSC, оценка их локализации и распределения в тубулярной аденоме, зубчатой аденоме на широком основании, традиционной зубчатой аденоме и гиперпластическом полипе позволяют оценить потенциал злокачественности и прогноз для каждого полипа. В связи с этим определение маркеров, характерных для CSC толстой кишки, представляется интересным не только с научной, но и с практической точки зрения.

**Ключевые слова:** колоректальный рак, стволовые клетки опухоли, потенциал злокачественности, полипы толстой кишки, специфические поверхностные маркеры стволовых клеток опухоли, экспрессия Musashi-1, экспрессия альдегиддегидрогеназы 1, экспрессия CD24, экспрессия CD44, экспрессия Sox2, экспрессия Ki-67

DOI: 10.17650/2220-3478-2015-5-3-15-24

### Role of stem cells in large bowel carcinogenesis

N.A. Nefedova, P.G. Mal'kov

M.V. Lomonosov Moscow State University; Bldg. 5, 31 Lomonosovskiy Prospekt, Moscow, 119192, Russia

Cancer stem cells (CSC) play a significant role in the development and progression of colorectal cancer. They are capable of self-renewal and multipotent differentiation. CSC can be formed from stem cells or mutant by dedifferentiation of crypt epithelial cells. Recently, much attention is paid to CSC in colon cancer, but very little has been published regarding their expression in colon polyps. In 2010 The World Health Organization attributed the so-called serrated lesions, including hyperplastic polyp, serrated sessile adenoma and traditional serrated adenoma to a group of precancerous lesions of the colon in addition to the classical tubular, villous and tubulo-villous adenomas. Despite the large number of publications devoted to the newly selected category, a full understanding of the processes involved in the formation of polyps and their progression into colon cancer, there is still no. Identification of CSC in colon polyps will assess their potential malignancy, conduct adequate therapy, determine the amount of the operation and further treatment strategy. This in turn will contribute to the early detection and prevention of cancer. Identification of CSC, an assessment of their localization and distribution in tubular adenomas, serrated adenoma broad-based, traditional serrated adenoma and hyperplastic polyps allow to evaluate the potential of malignancy and prognosis for each of the polyps. In this regard, the definition of markers characteristic of colon CSC, is interesting not only from a scientific, but also from a practical point of view.

**Key words:** colorectal cancer, tumor stem cells, malignant potential, colonic polyps, specific surface markers of tumor stem cells, Musashi-1 expression, aldehyde dehydrogenase 1 expression, CD24 expression, CD44 expression, Sox2 expression, Ki-67 expression

### Введение

Значительную роль в развитии и прогрессировании колоректального рака (КРР) играют так называемые стволовые клетки опухоли (cancer stem cells, CSC), которые способны к самоподдержанию и мультипотентной дифференцировке. CSC могут образовываться из мутантных стволовых клеток или путем

дедифференцировки эпителиальных клеток крипты. Эпителий кишечника подвержен постоянной и быстрой регенерации благодаря кишечным стволовым клеткам. Считается, что это обстоятельство значительно увеличивает риск возникновения CSC и, как следствие, злокачественного новообразования толстой кишки [1].

Выявление CSC, оценка их локализации и распределения в тубулярной аденоме, зубчатой аденоме на широком основании (sessile serrated adenoma, SSA), традиционной зубчатой аденоме (traditional serrated adenoma, TSA) и гиперпластическом полипе (hyperplastic polyp, HP) позволяют оценить потенциал злокачественности и прогноз для каждого полипа (polyp, P).

#### Пути канцерогенеза толстой кишки

Классическая концепция развития KPP, предложенная В. Vogelstein [2], основана на возникновении его из традиционных аденом (тубулярных, ворсинчатых и тубуловорсинчатых) в результате активации Wnt-сигнального каскада из-за инактивирующей мутации в гене *APC* (*adenomatous polyposis coli*), приводящей к активации генов *KRAS/BRAF* или активирующей мутации в гене, кодирующем  $\beta$ -катенин [3]. Этот путь характерен для случаев с наследственным KPP и наследственным аденоматозным полипозом. Wnt-сигнальный путь активирует транскрипционные факторы ядерного комплекса  $\beta$ -катенина и TCF/LEF (T cell factor/lymphoid enhancer factors), которые регулируют транскрипцию большого числа генов, вовлеченных в поддержание гомеостаза тканей, эмбриональное развитие [4]. Также Wnt-сигнальный путь участвует в формировании нормальной слизистой оболочки толстой кишки. Общая доля опухолей толстой кишки, возникших по данному механизму, составляет 60 % [5].

По классификации Всемирной организации здравоохранения (2010) в группу предопухолевых поражений толстой кишки отнесены так называемые зубчатые образования, включающие 3 категории [6]:

- HP — «сидячее» образование, преимущественно в левой половине толстой кишки, характеризующееся наличием удлиненных «недоформированных» крипт на всем протяжении от поверхности слизистой оболочки до мышечной пластинки, с зубчатым характером просвета в верхней половине и апикальной части крипты;

- SSA/P — приподнятое образование, характеризующееся распространением «зубчатости» на всю глубину крипт до базальных отделов с признаками патологического ветвления, дилатации базальных отделов и горизонтальным ростом вдоль мышечной пластинки. Возможна дисплазия эпителия [7];

- TSA — полиповидное образование, морфологически характеризующееся наличием эктопических крипт, которые не достигают мышечной пластинки.

По некоторым данным, зубчатые аденомы состоят из 2 типов клеток: «высоких столбчатых» клеток с эозинофильной цитоплазмой и вытянутым ядром посередине, морфологически похожих на терминально дифференцированные клетки поверхностного эпителия нормальной слизистой оболочки, и «низких» клеток с базально расположенным круглым ядром и большим

количеством гранул муцина в цитоплазме, морфологически похожих на клетки базальных отделов крипт [8].

Стоит отметить, что данное выделение различных типов клеток встречается только в единственной работе и не соотносится с терминологией, предлагаемой нормальным гистологическим строением кишечной крипты. Возможно, «низкие» клетки соответствуют бескаемчатым энтероцитам, а «высокие» — каемчатым, или же эти клетки, характеризующиеся особыми мутациями, могут представлять собой новое качество.

Активно обсуждается «зубчатый» путь канцерогенеза, характерный для 30 % наблюдений KPP. Его связывают с соматической мутацией V600E в *BRAF*-протоонкогене (*BRAF* V600E), метиляторным фенотипом (CpG island methylator phenotype) и микросателлитной нестабильностью (MSI) [7, 9]. В литературе описано не менее 2 молекулярных механизмов развития карциномы толстой кишки из зубчатого образования. Первый предполагает развитие карциномы из SSA/P в результате начальной активирующей мутации *BRAF*, 2-й — из TSA в результате начальной мутации *KRAS*. Однако есть данные о том, что TSA в качестве предшественника могут иметь SSA/P или HP, в связи с чем возможна общность этих 2 зубчатых путей (рис. 1) [10, 11].

Несмотря на большое количество публикаций, посвященных молекулярным механизмам зубчатого пути, полного понимания процессов, вовлеченных в формирование полипов и их прогрессию в рак толстой кишки, до сих пор нет. Вместе с тем установлено, что опухоли толстой кишки, развившиеся по зубчатому пути, могут нуждаться в особом режиме химиотерапии (ХТ) [12]. Пациенты с KPP, характеризующимся мутацией *BRAF* V600E, имеют значительно худшую общую выживаемость по сравнению с таковой при аденокарциномах с диким типом *BRAF*- или *KRAS*-мутаций [13].

#### Понятие о стволовых клетках опухоли

Традиционная, так называемая стохастическая (stochastic — случайный), модель развития опухоли, в основе которой лежит предположение, что каждая раковая клетка может давать начало новой опухоли, в последнее десятилетие — с момента идентификации CSC — вытеснена «иерархической» моделью, согласно которой только CSC способны инициировать опухолевый рост как в первичном очаге, так и в метастазах (рис. 2) [2]. В соответствии с этими представлениями опухоль организована иерархично, как нормальная ткань, с небольшой субпопуляцией недифференцированных клеток, имеющих уникальные биологические свойства, необходимые для инициации, поддержания и распространения опухоли [14, 15]. CSC расположены в нише с мезенхимальными клетками, которые обеспечивают выживание CSC, регулируют их пролиферацию посредством секреции растворимых факторов [16].

## Путь BRAF-мутации

## Путь KRAS-мутации

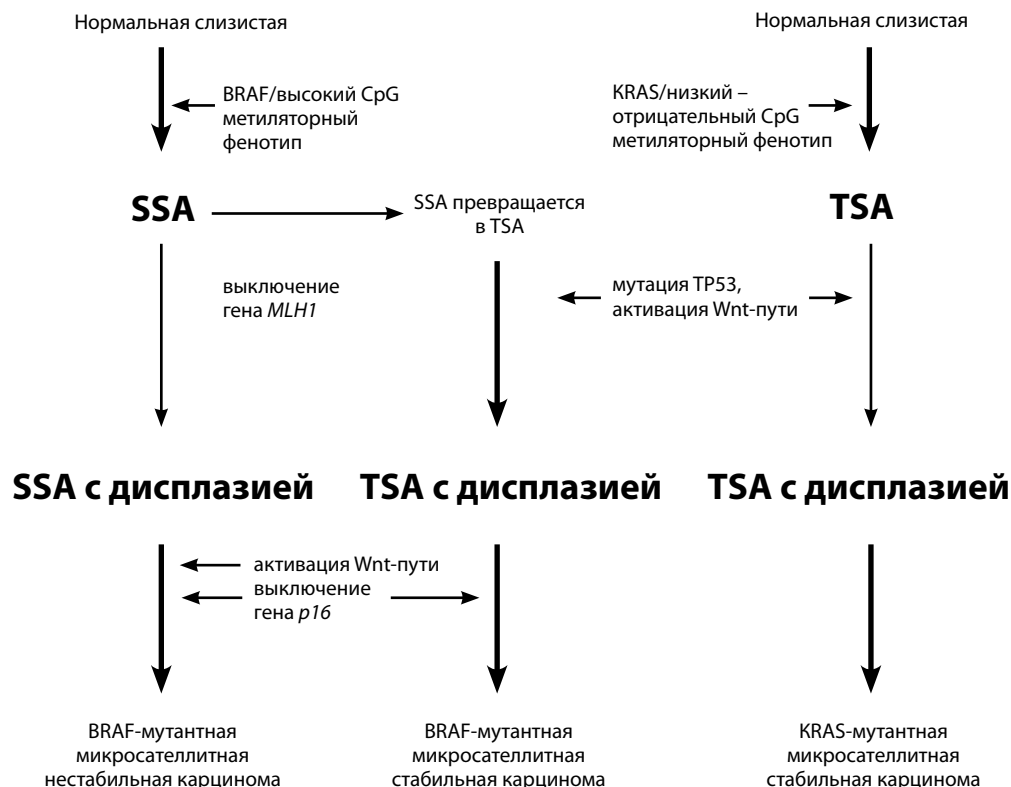


Рис. 1. «Зубчатые» пути канцерогенеза. КСК – кишечная стволовая клетка. Приводится по М. Bettington, 2015 [11], с изменениями

Данная модель косвенно указывает на то, что полная эрадикация опухоли возможна лишь при элиминации всех CSC, так как оставшиеся могут вызывать рецидивы и/или метастазы у пациентов с КРР. Идентификация и изоляция CSC необходима для лучшего понимания их роли в туморогенезе и для развития CSC-специфичной терапии. Поэтому предпринимается множество попыток в направлении идентификации специфических поверхностных маркеров CSC.

CSC отличаются от остальных клеток 3 уникальными особенностями:

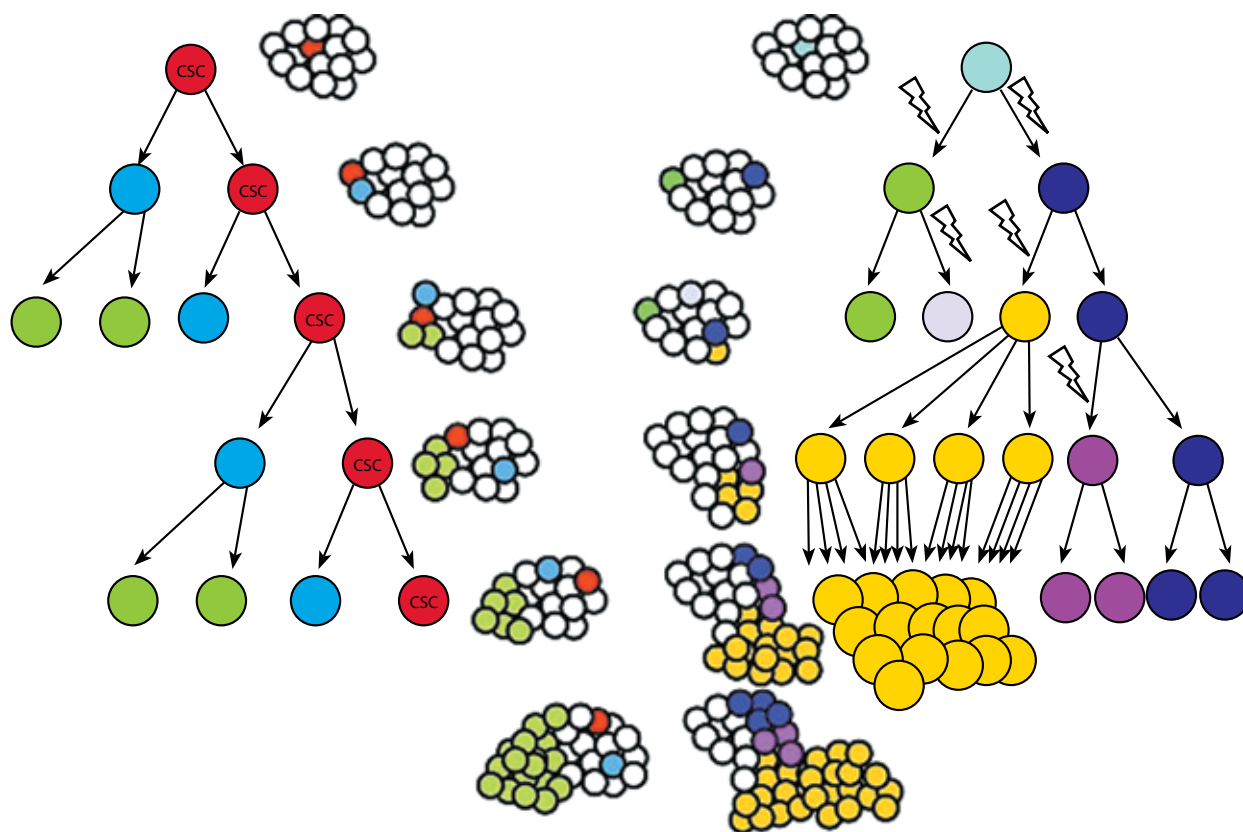
- 1) способностью к неограниченному самообновлению;
- 2) способностью воссоздавать полный пул опухолевых клеток в «материнской» опухоли;
- 3) наличием своеобразного фенотипа, характеризующегося экспрессией уникального набора маркеров [17].

Как и нормальные стволовые клетки, CSC обладают мультилинейным потенциалом дифференцировки и дают начало иерархично организованной клеточной популяции. Увеличение популяции самих CSC осуществляется благодаря преобладанию их симметричного деления (приводящему к образованию 2 дочерних клеток) над ассиметричным (в результате которого образуется 1 дочерняя CSC и 1 дифференцированная

клетка). Эта концепция была неоднократно подтверждена посредством математического моделирования и флуоресцентного окрашивания с РКН-26 [18].

CSC демонстрируют высокий уровень экспрессии белков, принадлежащих семейству мембранных ABC-транспортеров, вовлеченных в обеспечение резистентности к ХТ (в том числе паклитакселом, цисплатином, 5-фторурацилом, митоксантроном, антрациклинами, этопозидом, алкалоидом барвинка, камптотецином, топотеканом и иматинибом) [19]. Уникальные свойства CSC могут объяснить неудачи множества методов противоопухолевой терапии, направленной на быстроделющиеся клетки, так как CSC делятся медленно и нечувствительны к большинству цитотоксических препаратов [17].

Остается открытым вопрос об источнике возникновения CSC. Многие авторы придерживаются мнения, согласно которому CSC могут образовываться из нормальных стволовых клеток различных тканей, поскольку CSC обладают признаками, свойственными нормальным стволовым клеткам (самоподдержание и дифференцировка). Другие отмечают, что самовоспроизведение CSC не единственный их источник в опухоли, а в качестве возможной дополнительной причины указывают на дифференцированные опухолевые клетки, которые в результате изменения экспрес-



### Иерархическая модель (CSC)

### Стохастическая модель: клоногенность клеток

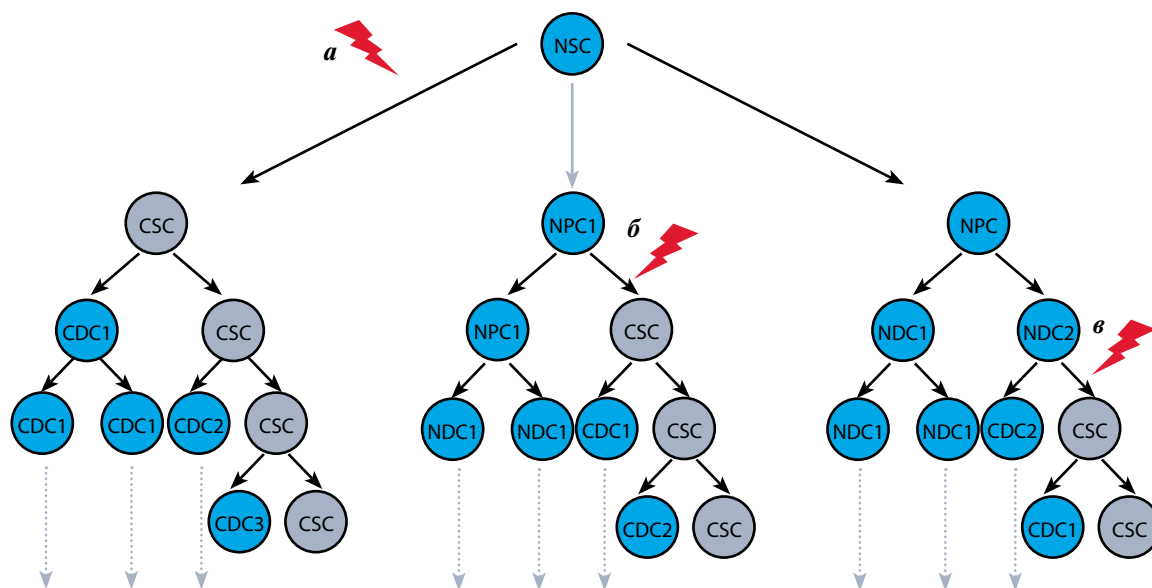
Рис. 2. Иерархическая и стохастическая модели канцерогенеза. Приводится по А. Antoniou, 2013 [15], с изменениями. Здесь и в рис. 3, 5: ⚡ — действие онкогена

сии генов приобретают свойства стволовых и образуют так называемые вторичные CSC (рис. 3).

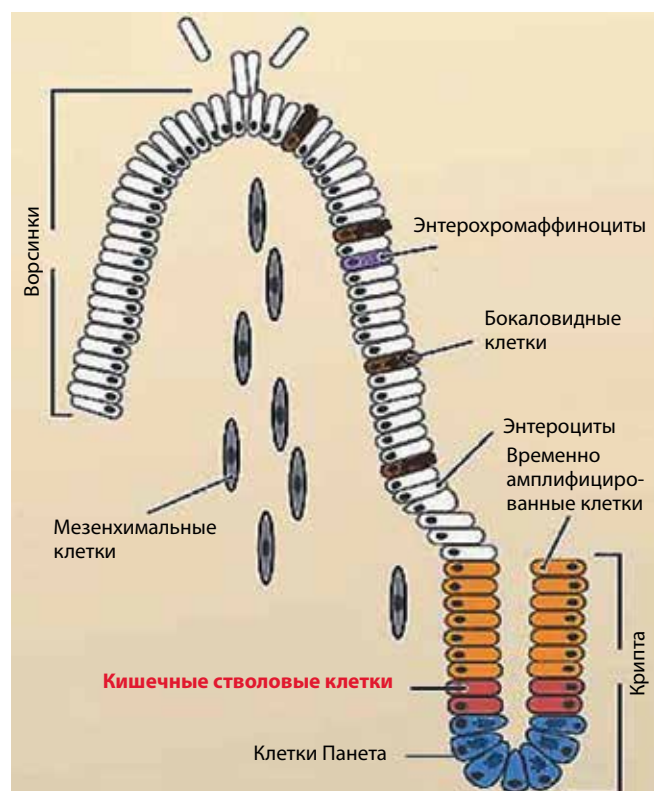
Нормальная толстая кишка состоит примерно из миллиона крипт Либеркюна, каждая из которых содержит около 2 тыс. клеток, включающих энтероциты, энтерохромаффиноциты, бокаловидные клетки и клетки Панета (рис. 4) [20]. Клетки эпителия кишечника обновляются примерно 1 раз в 5 дней. Способность поддерживать тканевой гомеостаз обеспечивается самообновляемыми недифференцированными мультипотентными стволовыми клетками, лежащими в основе крипты, в ее пролиферативной зоне, и дающими начало временно амплифицированным клеткам. Данные клетки делятся ассиметрично, порождая эпителиальные клетки всех типов. Число длительно живущих стволовых клеток составляет 4–6 на 1 крипту. В основе кишечной крипты расположены 2 популяции предполагаемых стволовых клеток. Первая располагается непосредственно над клетками Панета (по некоторым данным, между ними [21]) и характеризуется экспрессией G-протеина рецептора *Lgr5*, являющегося мишенью гена *Wnt*. Вторая находится на расстоянии +4 от основания крипты и характеризуется экспрессией гена *Bmi1* и обратной транскриптазой теломеразы *Tert* [2].

Наличие клеток всех типов с разной степенью дифференцировки у больных с КРР и популяции стволовых клеток в базальных отделах крипт во время формирования аденом у пациентов с наследственным аденоматозным полипозом вынуждает отдать предпочтение иерархической модели туморогенеза, а не стохастической [22]. Однако «истоки» иерархической модели дискуссионны. По аналогии с причинами возникновения CSC (или нормальная стволовая клетка, или нормальная дифференцированная клетка) существуют 2 возможные теории развития рака толстой кишки: «восходящая» и «нисходящая» (рис. 5).

Первая предполагает развитие КРР из стволовой клетки, находящейся в базальном отделе крипты, в результате аномальной дифференцировки в направлении CSC. В пользу этой теории говорит идентификация специфических генов, характерных для кишечных стволовых клеток, в предшественнике аденомы, индуцированной активным Wnt-сигнальным путем [23]. Исследования демонстрируют формирование опухоли у *Bmi1*-, *CD133*-, *Lgr5*-рекомбинантных мышей с делецией гена *APC* в обоих аллелях. Формирование опухоли, однако, не происходит, если делеция *APC* находится в клетках-предшественниках или дифференцированных клетках [23].



**Рис. 3.** Источники CSC: а – CSC образуется из нормальной стволовой клетки в результате мутации; б – CSC образуется из нормальной промежуточной клетки в результате мутации; в – CSC образуется из дифференцированной клетки в результате мутации. NSC – нормальная стволовая клетка; NPC – нормальная промежуточная клетка; NDC – нормальная дифференцированная клетка; CDC – раковая дифференцированная клетка. Приводится по С. Fanali, 2014 [1]



**Рис. 4.** Строение кишечной крипты. Предполагаемые стволовые клетки (красные) находятся в узком промежутке вблизи основания крипты. Эти стволовые клетки движутся вниз и дифференцируются в клетки Панета (синие) или наверх и превращаются в пролиферативные временно амплифицированные клетки (proliferative transiently amplifying cells, оранжевые), которые дают начало 3 типам клеток: энтероцитам (белые), бокаловидным клеткам (коричневые) и энтерохромафиноцитам (фиолетовые), формирующим кишечную ворсинку. Приводится по С. Blanpain, 2007 [20]

Сторонники «нисходящей» теории руководствуются гистологическими проявлениями аденомы толстой кишки, такими как дисплазия/неоплазия эпителия и повышенная экспрессия Ki-67, наблюдаемыми в вершине ворсинок при интактных клетках базальных отделов [24]. Возможно, эти теории не являются альтернативными.

Известно, что сигнальные пути самообновления нормальных стволовых клеток, такие как Wnt, Notch, Hedgehog, также участвуют в развитии CSC и играют важную роль в их функционировании [17].

#### Маркеры, характерные для стволовых клеток толстой кишки

Некоторые исследователи утверждают, что CSC KPP идентифицируются экспрессией поверхностного клеточного маркера CD133. В исследовании М. Mohammadi и соавт. впервые проведена оценка экспрессии CD133 в клетках предопухолевых поражений толстой кишки (зубчатые полипы без дисплазии), включающих HP и SSA на широком основании без дисплазии. Показано, что в SSA экспрессия CD133 достоверно выше, чем в HP [25]. Намного меньше данных имеется о таких предполагаемых маркерах CSC KPP, как CD44, CD166, CD29, CD24, Lgr5, ALDH1, Musashi-1 (Msi-1), Sox-2 и ядерном β-катенине [17].

#### Экспрессия Musashi-1 в клетках колоректального рака и предопухолевых поражений толстой кишки

РНК-связывающий белок Msi-1 был первой молекулой, обнаруженной в предполагаемых кишечных стволовых клетках. Экспрессия Msi-1 обнаружена в криптах тонкого кишечника мышей, гиперэкспрес-

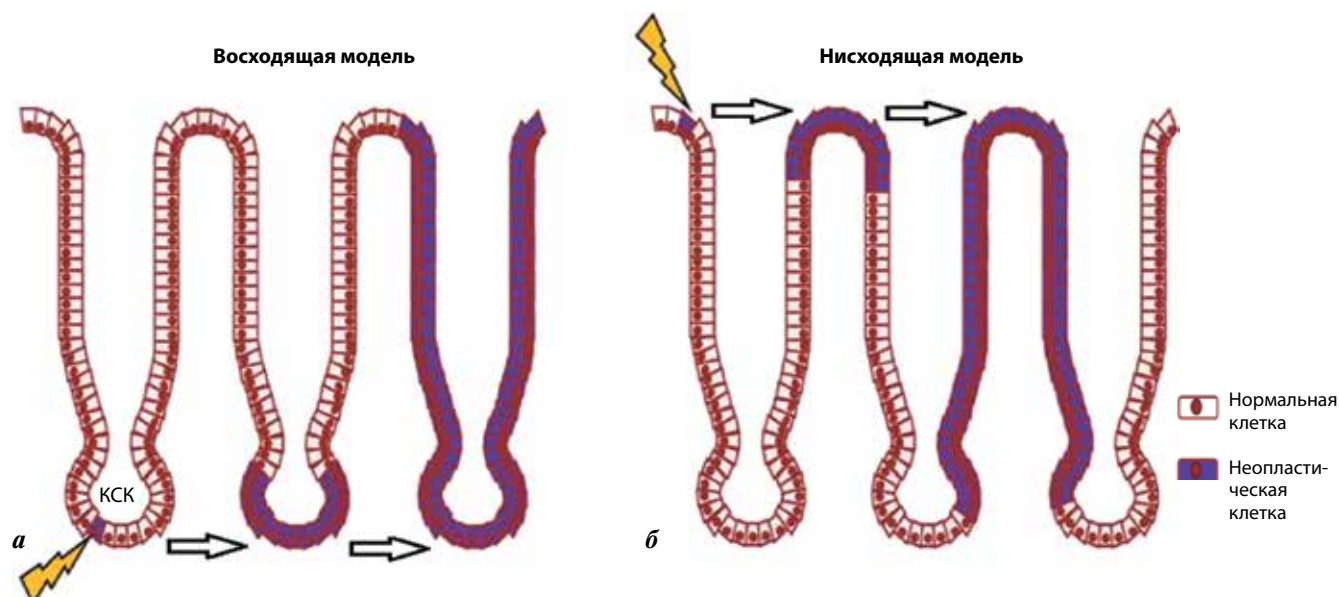


Рис. 5. Модели развития колоректального рака. Приводится по М.А. Puglisi, 2013 [17], с изменениями

сия Msi-1 наблюдается в тонкокишечных аденомах Min мышей, являющихся генетической моделью канцерогенеза тонкого кишечника [26]. Впоследствии экспрессию Msi-1 выявили в стволовых клетках крипт толстого кишечника человека [27]. Большинство клеток, экспрессирующих Msi-1, расположены в базальных отделах крипт в позициях от 1 до 10 [28]. Не все авторы считают Msi-1 маркером CSC толстой кишки [29]. Также есть данные о снижении активности гена *Msi-1* в опухолях толстой кишки [30].

Показано, что Msi-1 подавляет экспрессию генов, специфичных для клеток Панета, в кишечных стволовых клетках, причем сигнальный путь отличен от Wnt и Notch — главных путей, участвующих в дифференцировке клеток Панета. Эти данные указывают на то, что роль Msi-1 может заключаться в поддержании кишечных стволовых клеток в недифференцированном состоянии [31].

Неоднозначна локализация экспрессии белка Msi-1. В норме Msi-1 экспрессируется в ядрах нижней трети крипт толстого кишечника. В очагах со сниженным слизиобразованием и индуцированных 1,2-диметилгидразином опухолях у крыс отмечалась повышенная диффузная цитоплазматическая реакция, в то время как ядерная реакция не проявлялась в большинстве опухолей [29]. Есть данные о цитоплазматической и ядерной реакции Msi-1 в нормальной слизистой оболочке толстой кишки человека [27].

#### Экспрессия Sox2 в клетках колоректального рака и предопухолевых поражений толстой кишки

Семейство генов *Sox* представляет собой семейство транскрипционных факторов, необходимых для развития и поддержания стволовых клеток. В 1990 г. в Y-хромосоме впервые был обнаружен фактор, детер-

минирующий развитие яичка у млекопитающих. Ген *Sry*, кодирующий данный фактор, содержит домен HMG (high-mobility group), который обеспечивает точное узнавание и связывание ДНК. Белки, содержащие HMG-домен, с аминокислотной последовательностью, повторяющей как минимум на 50 % последовательность HMG гена *Sry*, называют Sox-белки. Функции этих белков разнообразны: включают регуляцию эмбрионального развития и поддержание гомеостаза стволовых клеток во взрослом состоянии [32].

В 1994 г. ген *Sox2*, один из членов семейства *Sox*, был охарактеризован у человека. Он расположен в хромосоме 3q26.3-q27 и кодирует белок, состоящий из 317 аминокислот. *Sox2* играет ключевую роль в поддержании стволовых клеток, детерминации их гибели и является необходимым фактором для репрограммирования соматических клеток по пути плюрипотентности [33]. *Sox2* участвует в развитии большого количества типов злокачественных новообразований и является маркером CSC [32]. Для рака пищевода и легкого наличие *Sox2* служит прогностическим маркером [34]. Транскрипционные факторы семейства генов *Sox* регулируют активность ядерного  $\beta$ -катенина и TCF [4].

Реакция Sox2 в норме имеет ядерную локализацию [35]. В нормальной слизистой оболочке толстой кишки экспрессия Sox2 чаще всего отсутствует [36]. Есть данные об экспрессии Sox2 в прилежащей к опухоли интактной слизистой оболочке в нише стволовых клеток — в базальных отделах крипт. Однако это наблюдается не часто: лишь в 4,8 % случаев [35]. Этот феномен может объяснить тот факт, что Sox2 играет большую роль в развитии верхнего, но не нижнего отдела пищеварительного тракта [35]. В резидуальных раковых клетках после проведенной ХТ реакция Sox2 описывается как диффузная цитоплазматическая [37].

В норме Sox2 регулирует баланс между  $\beta$ -катенином в адгезивном комплексе на плазматической мембране и ядерным сигнальным комплексом EMT. Sox2 уменьшает экспрессию E-кадгерина на плазматической мембране, что приводит к снижению связывающей способности адгезивного комплекса к  $\beta$ -катенину. Одновременно компоненты Wnt-сигнального пути в ядре рекрутируют больше  $\beta$ -катенина, активируют Wnt-путь и его мишени. Sox2 также увеличивает активность Wnt-пути за счет уменьшения LEF/TCF-активности и экспрессии хорошо известных генов-мишеней циклина *D1* и *c-Myc* в клетках с уменьшенной транскрипцией Sox2 [38]. Существующая взаимосвязь между EMT и Sox2 не удивительна, поскольку EMT является ключевым процессом в развитии эмбриона, а Sox2 играет ключевую роль в развитии и формировании тканей и органов на ранних этапах эмбриогенеза [39]. Подавление транскрипции Sox2 приводит к ингибированию Wnt-сигнального пути у пациентов с KPP [38].

В клетках KPP наблюдается более высокая экспрессия матричной РНК Sox2 и более сильная иммуногистохимическая (ИГХ) реакция с антителами к Sox2 по сравнению с прилежащей слизистой оболочкой, которая в большинстве зарубежных источников определяется как «нормальная» [4]. Показано, что подавление транскрипции гена Sox2 в клетках рака толстой кишки приводит к увеличению экспрессии E-кадгерина и, как следствие, MET-рецептора, однако механизмы неизвестны. Snail- и Slug-транскрипционные факторы связываются с промоторным регионом E-кадгерина и угнетают экспрессию E-кадгерина при EMT. В клетках KPP было выявлено уменьшение активности данных факторов в результате подавления активности SOX2. Вопрос о том, каким образом Sox2 влияет на Snail и Slug — прямо или опосредованно — требует дальнейшего изучения [38].

На культуре клеток показано, что подавление транскрипции Sox2 приводит к достоверному снижению активности белка MMP2 и, как следствие, уменьшению клеточной миграции и подвижности [4, 35, 38]. Этот факт подтверждается исследованием, в котором у больных раком толстой кишки с сильной реакцией Sox2 (по данным ИГХ-анализа) процент метастазов в печень и регионарные лимфатические узлы (ЛУ) был вдвое выше, чем у пациентов с отрицательной реакцией Sox2 [38].

Считают, что высокая экспрессия SOX2 ассоциирована с плохим прогнозом, коротким безрецидивным периодом, низкой степенью дифференцировки, поражением ЛУ, стадией T3–4 и отдаленными метастазами у пациентов с KPP [35, 37, 38].

Коэкспрессия  $\beta$ -катенина и Sox2 встречается сравнительно нечасто (7 % случаев), однако это составляет 1/3 всех случаев KPP с положительной Sox2-реакцией. Во всех подобных случаях показана достоверная корреляция с развитием отдаленных метастазов и метастазов в регионарных ЛУ [35].

Больные раком прямой кишки, у которых развились отдаленные метастазы, имели достоверно более высокий уровень гена Sox2 после проведенной предоперационной химиолучевой терапии по сравнению с пациентами без метастазов ( $p = 0,0009$ ) [37]. Это косвенно подтверждает принадлежность Sox2 к CSC.

Существуют противоречивые данные о том, что гиперэкспрессия Sox2 ингибирует пролиферацию клеток аденокарциномы кишки за счет ингибирования mTOR-пути [40].

В литературе крайне мало публикаций об экспрессии Sox2 в клетках предопухолевых поражений толстой кишки и при различных гистологических типах KPP. Так, есть данные о высокой ядерной экспрессии Sox2 в клетках муцинозных аденокарцином и перстневидно-клеточного рака толстой кишки [36]. В HP, SSA, TSA, а также в ворсинчатых аденомах отмечена сильная ядерная ИГХ-реакция Sox2 в муцинозных клетках, в то время как в немучинозных аденокарциномах и тубулярных аденомах выявлена отрицательная реакция [36].

Повышенная экспрессия Sox2 в HP, SSA, TSA, ворсинчатой аденоме, муцинозной аденокарциноме и перстневидно-клеточном раке толстой кишки ассоциирована с повышенным уровнем экспрессии MUC5AC, что дает основание думать о ворсинчатой аденоме и зубчатых образованиях как о предшественниках муцинозного и перстневидно-клеточного рака толстой кишки [36].

#### Экспрессия альдегиддегидрогеназы 1 в клетках колоректального рака и предопухолевых поражений толстой кишки

Альдегиддегидрогеназа 1 (aldehyde dehydrogenase 1, ALDH1) — детоксифицирующий фермент, который окисляет внутриклеточные альдегиды и превращает ретинол в модулятор пролиферации — ретиноевую кислоту. Гиперрегуляция ALDH1 приводит к увеличению пролиферации, обеспечивает устойчивость к алкилирующим агентам и защиту стволовых клеток от окислительного стресса, способствуя увеличению их существования [27]. ALDH1A1 — одна из 19 изоформ ALDH, экспрессируемых у человека — считается специфическим маркером для идентификации, изоляции и отслеживания CSC толстой кишки и подсчета числа CSC во время развития KPP [41], однако, по некоторым данным, ALDH1 также является маркером нормальных стволовых клеток в различных тканях [42]. Отмечена ассоциация высокого уровня ALDH1 с плохим прогнозом и наличием метастазов у больных раком молочной железы [43].

ALDH1 имеет цитоплазматическую локализацию при ИГХ-окрашивании. В исследовании I.J. Goossens-Beumer среднее количество опухолевых клеток, экспрессирующих ALDH1, у пациентов с KPP составило 1,6 % [44]. Наблюдалась корреляция между высоким

уровнем экспрессии ALDH1 и неблагоприятным прогнозом. Показано, что ALDH1 — независимый прогностический фактор общей и безрецидивной выживаемости. Обнаружена статистическая разница в клинических исходах пациентов с раком толстой кишки и раком прямой кишки. Корреляция между высокой экспрессией ALDH1 и плохим прогнозом выявлена только для рака толстой кишки.

#### **Экспрессия CD24 в клетках колоректального рака и предопухолевых поражений толстой кишки**

CD24 — маленькая, сильно гликозилированная муциноподобная адгезивная молекула, состоящая из 27 аминокислот [45]. Она заякоривается на клеточной мембране и в норме экспрессируется в развивающейся поджелудочной железе и мозге, пре-В-лимфоцитах, регенерирующей мышце, нормальных кератиноцитах и почечных канальцах. CD24 экспрессируется большим количеством злокачественных солидных опухолей, в том числе клетками рака толстой кишки. Есть данные о повышенной экспрессии CD24 РНК при КРР в опухолевых клетках по сравнению со слабым уровнем в окружающей интактной слизистой оболочке [46].

Экспрессия белка CD24 в мембране и цитоплазме клеток выявляется по данным ИГХ-анализа. Согласно результатам исследования S.C. Lim, в интактной слизистой оболочке толстой кишки отмечается слабое фокальное мембранное окрашивание в части клеток, обладающих большим пролиферативным потенциалом и ориентированных в просвет [47]. По другим данным, в интактной слизистой оболочке отсутствует реакция с CD24, и только в небольшом числе случаев наблюдается мембранное окрашивание [48]. В аденомах толстой кишки отмечается мембранное окрашивание CD24 [47]. По данным одних исследований, в аденокарциномах уровень реакции значительно выше по сравнению с аденомами [47], других — экспрессия CD24 одинаково высокая как в клетках аденом, так и в клетках рака толстой кишки [49]. Есть мнение о смене характера реакции CD24 в аденокарциномах с мембранной на цитоплазматическую: авторы объясняют это нарушением архитектоники и потерей полярности клеток [47]. По данным С. Weichert, в аденокарциномах толстой кишки в 84,4 % случаев наблюдается сильное цитоплазматическое окрашивание, однако в 68,7 % обнаружена также и мембранная реакция [48]. Внутрицитоплазматическая реакция CD24 ассоциирована с метастазами в регионарные ЛУ и описывается как независимый прогностический фактор плохой общей выживаемости [47, 48]. Мембранное окрашивание CD24 ассоциировано с наличием отдаленных метастазов, однако достоверной корреляции с другими клинико-морфологическими особенностями не обнаружено [49].

Есть данные о возможной роли CD24 в качестве маркера CSC. Субпопуляция CD24-положительных клеток, изолированная от остальных опухолевых клеток КРР, демонстрирует такие свойства стволовых клеток, как повышенная резистентность к ХТ, самообновление и способность образовывать опухоль как *in vitro*, так и *in vivo* в отличие от субпопуляции CD24-отрицательных клеток [50].

#### **Экспрессия CD44 клетками колоректального рака и предопухолевых поражений толстой кишки**

Белок CD44 — член семейства трансмембранных белков, насчитывающий как минимум 20 вариантов, образующихся из одного гена в результате альтернативного сплайсинга и посттрансляционных модификаций. CD44 является адгезивным белком, который участвует во взаимодействиях клетка—клетка и клетка—межклеточный матрикс посредством своего лиганда — гиалуроновой кислоты. CD44 также вовлечен в рециркуляцию лимфоцитов, активацию лимфоцитов, миелопоэз, лимфопоэз и ангиогенез [51].

CD44 считается маркером CSC некоторых солидных опухолей, в том числе молочной железы, поджелудочной железы, головы и шеи, гепатоцеллюлярного рака печени, немелкоклеточного рака легкого и КРР [50]. CD44-положительные CSC рака толстой кишки демонстрируют большую туморогенность и способность к формированию колоний *in vitro* по сравнению с CD44-отрицательными клетками. Более того, только CD44-положительные клетки способны запоминать морфологические и фенотипические свойства опухоли, из которых они были выделены в результате серии трансплантаций [52].

Экспрессия CD44 регулируется Wnt-сигнальным путем через  $\beta$ -катенин. Активация  $\beta$ -катенина в опухоли кишечника ассоциирована с повышенной экспрессией CD44, а делеция CD44 в гене *APC* ингибирует рост опухоли у мышей [53]. CD44 необходим для поддержания «стволовости» колоректальных CSC, является потенциальным комаркером CSC CD166. Показано, что CD44- и CD166-положительные клетки обладают большей туморогенностью, чем CD44- и CD166-отрицательные клетки. CD44-положительные клетки имеют больший потенциал пролиферации, способность к формированию колоний, меньшую склонность к апоптозу и повышенную резистентность к лекарственному воздействию по сравнению с CD44-отрицательными клетками [54].

Экспрессия белка CD44 имеет мембранную локализацию. В интактной слизистой оболочке наблюдается в нижней трети крипт. Маленькие кластеры инвазивных клеток в аденокарциномах часто активно экспрессируют CD44, что свидетельствует об их недифференцированном состоянии [55].

Противоречивые данные получены относительно роли CD44 в прогрессии опухоли и образовании мета-

стазов при раке толстой кишки [52, 56]. Снижение экспрессии CD44, по одним данным, коррелирует с уменьшением метастатического потенциала клеток KPP [57], по другим — это приводит к увеличению метастатического и миграционного потенциалов [58]. Показано, что низкодифференцированные опухоли толстой кишки имеют более высокий уровень экспрессии CD44 по сравнению с высокодифференцированными, и сверхэкспрессия этого маркера ассоциирована с уменьшением выживаемости у пациентов [59]. Экспрессия CD44 в клетках KPP ассоциирована с глубиной инвазии опухоли и вовлечением ЛУ. Сверхэкспрессия CD44 считается независимым отрицательным прогностическим фактором общей выживаемости у пациентов с запущенным раком толстой кишки [60].

В литературе мало данных об экспрессии CD44 в предопуховых поражениях толстой кишки. Экспрессия CD44 обнаруживается как в традиционных аденомах толстой кишки, так и в зубчатых (в зубчатом и тубулярном компонентах). В железах тубулярной аденомы показана высокая экспрессия CD44 (наряду с высокой экспрессией маркера стволовых клеток LGR5 и низкой экспрессией цитокератина 20), что указывает на малодифференцированное состояние базальных отделов крипт [55]. В SSA реакция с CD44 наблюдается в «низких» клетках [8]. Экспрессия CD44

в SSA значительно выше, чем в интактной слизистой оболочке и НР, хотя все CD44-положительные клетки расположены в базальных отделах крипт [55]. Однако нет уверенности в том, что данная экспрессия характеризует именно CSC. В НР экспрессия маркера стволовых клеток CD44 выше по сравнению с интактными криптами, хотя все CD44-положительные клетки расположены в базальных отделах крипт [55]. Экспрессия CD44 в эктопических криптах TSA не отличается от интактных крипт, что свидетельствует о наличии развитой клеточной иерархии в эктопических криптах [55].

### Заключение

Количество публикаций, посвященных роли CSC в онкогенезе, стремительно увеличивается. Однако вопрос об участии этих клеток в малигнизации полипов толстой кишки остается малоизученным. Неясно участие CSC в традиционном и зубчатом путях канцерогенеза в толстой кишке. Сведения о маркерах этих стволовых клеток противоречивы. Относительный консенсус достигнут в отношении CD133, однако его наличие в полипах толстой кишки и роль в их малигнизации не определены. Обсуждается роль маркеров CD24, CD44, ALDH1, Sox2, Msi-1 в клетках предопуховых поражений толстой кишки.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Fanali C., Lucchetti D., Farina M. et al. Cancer stem cells in colorectal cancer from pathogenesis to therapy: controversies and perspectives. *World J Gastroenterol* 2014;20(4):923–42.
2. Vogelstein B., Fearon E.R., Hamilton S.R. et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med* 1988;319(9):525–32.
3. Wong N.A., Pignatelli M. Beta-catenin — a linchpin in colorectal carcinogenesis? *Am J Pathol* 2002;160(2):389–401.
4. Fang X., Yu W., Li L. et al. ChIP-seq and functional analysis of the SOX2 gene in colorectal cancers. *OMICS* 2010;14(4):369–84.
5. Arends M.J. Pathways of colorectal carcinogenesis. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2013;21(2):97–102.
6. Snover D.C., Ahnen D.J., Burt R.W., Odze R.D. Serrated polyps of the colon and rectum and serrated polyposis. In book: *WHO classification of tumours of the digestive system*. Bosman F.T., Carneiro F., Hruban R.H. et al. (eds.). Lyon, France: IARC, 2010. Pp. 160–5.
7. Caruso M., Fung K.Y., Moore J. et al. Claudin-1 Expression Is Elevated in Colorectal Cancer Precursor Lesions Harboring the BRAF V600E Mutation. *Transl Oncol* 2014;7(4):456–63.
8. Jiao Y.F., Nakamura S., Sugai T. et al. Serrated adenoma of the colorectum undergoes a proliferation versus differentiation process: new conceptual interpretation of morphogenesis. *Oncology* 2008;74(3–4):127–34.
9. Bettington M., Walker N., Clouston A. et al. The serrated pathway to colorectal carcinoma: current concepts and challenges. *Histopathology* 2013;62(3):367–86.
10. Харлова О.А., Данилова Н.В., Мальков П.Г. и др. Зубчатые образования (serrated lesions) толстой кишки. *Архив патологии* 2015;1:60–8. [Kharlova O.A., Danilova N.V., Malkov P.G. et al. Serrated lesions of the colon. *Arkhiv patologii* = *Pathology Archive* 2015;1:60–8. (In Russ.)].
11. Bettington M.L., Walker N.I., Rosty C. et al. A clinicopathological and molecular analysis of 200 traditional serrated adenomas. *Mod Pathol* 2015;28(3):414–27.
12. Conesa-Zamora P., Garcia-Solano J., Garcia-Garcia F. et al. Expression profiling shows differential molecular pathways and provides potential new diagnostic biomarkers for colorectal serrated adenocarcinoma. *Int J Cancer* 2013;132(2):297–307.
13. Safaee Ardekani G., Jafarnejad S.M., Tan L. et al. The prognostic value of BRAF mutation in colorectal cancer and melanoma: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2012;7(10):e47054.
14. Vermeulen L., Todaro M., de Sousa Mello F. et al. Single-cell cloning of colon cancer stem cells reveals a multi-lineage differentiation capacity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105(36):13427–32.
15. Antoniou A., Hebrant A., Dom G. et al. Cancer stem cells, a fuzzy evolving concept: a cell population or a cell property? *Cell Cycle* 2013;12(24):3743–8.
16. Gangemi R., Paleari L., Orengo A.M. et al. Cancer stem cells: a new paradigm for understanding tumor growth and progression and drug resistance. *Curr Med Chem* 2009;16(14):1688–703.
17. Puglisi M.A., Tesori V., Lattanzi W. et al. Colon cancer stem cells: controversies and perspectives. *World J Gastroenterol* 2013;19(20):2997–3006.
18. Cicalese A., Bonizzi G., Pasi C.E. et al. The tumor suppressor p53 regulates polarity of self-renewing divisions in mammary stem cells. *Cell* 2009;138(6):1083–95.
19. Botchkina G. Colon cancer stem cells—from basic to clinical application. *Cancer Lett* 2013;338(1):127–40.

20. Blanpain C., Horsley V., Fuchs E. Epithelial stem cells: turning over new leaves. *Cell* 2007;128(3):445–58.
21. Vries R.G., Huch M., Clevers H. Stem cells and cancer of the stomach and intestine. *Mol Oncol* 2010;4(5):373–84.
22. Dexter D.L., Spremulli E.N., Fligiel Z. et al. Heterogeneity of cancer cells from a single human colon carcinoma. *Am J Med* 1981;71(6):949–56.
23. Barker N., Ridgway R.A., van Es J.H. et al. Crypt stem cells as the cells-of-origin of intestinal cancer. *Nature* 2009;457(7229):608–11.
24. Shih I.M., Wang T.L., Traverso G. et al. Top-down morphogenesis of colorectal tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98(5):2640–5.
25. Mohammadi M., Bzorek M., Bonde J.H. et al. The stem cell marker CD133 is highly expressed in sessile serrated adenoma and its borderline variant compared with hyperplastic polyp. *J Clin Pathol* 2013;66(5):403–8.
26. Potten C.S., Booth C., Tudor G.L. et al. Identification of a putative intestinal stem cell and early lineage marker; musashi-1. *Differentiation* 2003;71(1):28–41.
27. Todaro M., Francipane M.G., Medema J.P., Stassi G. Colon cancer stem cells: promise of targeted therapy. *Gastroenterology* 2010;138(6):2151–62.
28. Nishimura S., Wakabayashi N., Toyoda K. et al. Expression of Musashi-1 in human normal colon crypt cells: a possible stem cell marker of human colon epithelium. *Dig Dis Sci* 2003;48(8):1523–9.
29. Femia A.P., Dolara P., Salvadori M. et al. Expression of LGR-5, MSI-1 and DCAMKL-1, putative stem cell markers, in the early phases of 1,2-dimethylhydrazine-induced rat colon carcinogenesis: correlation with nuclear beta-catenin. *BMC Cancer* 2013;13:48.
30. Femia A.P., Luceri C., Toti S. et al. Gene expression profile and genomic alterations in colonic tumours induced by 1,2-dimethylhydrazine (DMH) in rats. *BMC Cancer* 2010;10:194.
31. Murayama M., Okamoto R., Tsuchiya K. et al. Musashi-1 suppresses expression of Paneth cell-specific genes in human intestinal epithelial cells. *J Gastroenterol* 2009;44(3):173–82.
32. Weina K., Utikal J. SOX2 and cancer: current research and its implications in the clinic. *Clin Transl Med* 2014;3:19.
33. Sarkar A., Hochedlinger K. The SOX family of transcription factors: versatile regulators of stem and progenitor cell fate. *Cell Stem Cell* 2013;12(1):15–30.
34. Toschi L., Finocchiaro G., Nguyen T.T. et al. Increased *SOX2* gene copy number is associated with *FGFR1* and *PIK3CA* gene gain in non-small cell lung cancer and predicts improved survival in early stage disease. *PLoS One* 2014;9(4):e95303.
35. Neumann J., Bahr F., Horst D. et al. SOX2 expression correlates with lymph-node metastases and distant spread in right-sided colon cancer. *BMC Cancer* 2011;11:518.
36. Park E.T., Gum J.R., Kakar S. et al. Aberrant expression of SOX2 upregulates MUC5AC gastric foveolar mucin in mucinous cancers of the colorectum and related lesions. *Int J Cancer* 2008;122(6):1253–60.
37. Saigusa S., Tanaka K., Toiyama Y. et al. Correlation of CD133, OCT4, and SOX2 in rectal cancer and their association with distant recurrence after chemoradiotherapy. *Ann Surg Oncol* 2009;16(12):3488–98.
38. Han X., Fang X., Lou X. et al. Silencing SOX2 induced mesenchymal-epithelial transition and its expression predicts liver and lymph node metastasis of CRC patients. *PLoS One* 2012;7(8):e41335.
39. Avilion A.A., Nicolis S.K., Pevny L.H. et al. Multipotent cell lineages in early mouse development depend on SOX2 function. *Genes Dev* 2003;17(1):126–40.
40. Liu H., Du L., Wen Z. et al. Sex determining region Y-box 2 inhibits the proliferation of colorectal adenocarcinoma cells through the mTOR signaling pathway. *Int J Mol Med* 2013;32(1):59–66.
41. Huang E.H., Hynes M.J., Zhang T. et al. Aldehyde dehydrogenase 1 is a marker for normal and malignant human colonic stem cells (SC) and tracks SC overpopulation during colon tumorigenesis. *Cancer Res* 2009;69(8):3382–9.
42. Kozovska Z., Gabrisova V., Kucerova L. Colon cancer: cancer stem cells markers, drug resistance and treatment. *Biomed Pharmacother* 2014;68(8):911–6.
43. Kang E.J., Jung H., Woo O.H. et al. Association of aldehyde dehydrogenase 1 expression and biologically aggressive features in breast cancer. *Neoplasia* 2014;61(3):352–62.
44. Goossens-Beumer I.J., Zeestraten E.C., Benard A. et al. Clinical prognostic value of combined analysis of Aldh1, Survivin, and EpCAM expression in colorectal cancer. *Br J Cancer* 2014;110(12):2935–44.
45. Fitzgerald T.L., Rangan S., Dobbs L. et al. The impact of Aldehyde dehydrogenase 1 expression on prognosis for metastatic colon cancer. *J Surg Res* 2014;192(1):82–9.
46. Nestl A., Von Stein O.D., Zatloukal K. et al. Gene expression patterns associated with the metastatic phenotype in rodent and human tumors. *Cancer Res* 2001;61(4):1569–77.
47. Lim S.C., Oh S.H. The role of CD24 in various human epithelial neoplasias. *Pathol Res Pract* 2005;201(7):479–86.
48. Weichert W., Denkert C., Burkhardt M. et al. Cytoplasmic CD24 expression in colorectal cancer independently correlates with shortened patient survival. *Clin Cancer Res* 2005;11(18):6574–81.
49. Sagiv E., Starr A., Rozovski U. et al. Targeting CD24 for treatment of colorectal and pancreatic cancer by monoclonal antibodies or small interfering RNA. *Cancer Res* 2008;68(8):2803–12.
50. Yeung T.M., Gandhi S.C., Wilding J.L. et al. Cancer stem cells from colorectal cancer-derived cell lines. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107(8):3722–7.
51. Sneath R.J., Mangham D.C. The normal structure and function of CD44 and its role in neoplasia. *Mol Pathol* 1998;51(4):191–200.
52. Du L., Wang H., He L. et al. CD44 is of functional importance for colorectal cancer stem cells. *Clin Cancer Res* 2008;14(21):6751–60.
53. Zeilstra J., Joosten S.P., Dokter M. et al. Deletion of the WNT target and cancer stem cell marker CD44 in Apc (Min/+) mice attenuates intestinal tumorigenesis. *Cancer Res* 2008;68(10):3655–61.
54. Wang J.Y., Chang C.C., Chiang C.C. et al. Silibinin suppresses the maintenance of colorectal cancer stem-like cells by inhibiting PP2A/AKT/mTOR pathways. *J Cell Biochem* 2012;113(5):1733–43.
55. Baker A.M., Graham T.A., Elia G. et al. Characterization of LGR5 stem cells in colorectal adenomas and carcinomas. *Sci Rep* 2015;5:8654.
56. Nagano O., Saya H. Mechanism and biological significance of CD44 cleavage. *Cancer Sci* 2004;95(12):930–5.
57. Harada N., Mizoi T., Kinouchi M. et al. Introduction of antisense CD44S cDNA down-regulates expression of overall CD44 isoforms and inhibits tumor growth and metastasis in highly metastatic colon carcinoma cells. *Int J Cancer* 2001;91(1):67–75.
58. Dallas M.R., Liu G., Chen W.C. et al. Divergent roles of CD44 and carcinoembryonic antigen in colon cancer metastasis. *FASEB J* 2012;26(6):2648–56.
59. Ropponen K.M., Eskelinen M.J., Lipponen P.K. et al. Expression of CD44 and variant proteins in human colorectal cancer and its relevance for prognosis. *Scand J Gastroenterol* 1998;33(3):301–9.
60. Huh J.W., Kim H.R., Kim Y.J. et al. Expression of standard CD44 in human colorectal carcinoma: association with prognosis. *Pathol Int* 2009;59(4):241–6.

## Аргонплазменная коагуляция в колопроктологии: клинический опыт и перспективы метода

Е.Н. Десятов<sup>1</sup>, Ф.Ш. Алиев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГАОУ ТО «Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский Город»;  
Россия, 625041, Тюмень, ул. Барнаульская, 32;

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Тюменский государственный медицинский университет»; Россия, 625023, Тюмень, ул. Одесская, 54

Контакты: Евгений Николаевич Десятов desyatov@inbox.ru

**Введение.** Горизонтально распространяющиеся стелющиеся образования (*laterally spreading tumor, LST*) прямой кишки макроскопически подразделяются на гранулированные (*LST granular, LST-G*) и негранулированные (*LST non-granular, LST-NG*). *LST-G*, в свою очередь, бывают 2 типов: однородные (*homogeneous type*) и неоднородные с узлами (*nodular mixed type*).

**Материалы и методы.** Выполнено ретроспективное исследование данных 20 пациентов (11 мужчин и 9 женщин), которым за период с 2006 по 2011 г. удалили методом аргонплазменной коагуляции (АПК, *argon plasma coagulation*) *LST-G* однородного типа. Средний возраст больных составил  $65,8 \pm 6$  лет. Эффективность лечения оценивали по индексу пролиферации Ki-67, частоте осложнений и рецидивов.

**Результаты.** Средний размер удаленных *LST-G* однородного типа был  $12,3 \pm 3,8$  см<sup>2</sup>. Среднее количество этапов АПК для достижения редукции неоплазии типа *LST-G* составило  $4,4 \pm 0,9$ . Индекс пролиферации Ki-67 в биоптатах неоплазий за 3 сут до АПК достигал в среднем  $67,8 \pm 4,4$  %, на 14-е сутки после начала АПК снижался в среднем до  $33,0 \pm 3,0$  %, через 21 сут – до  $16,5 \pm 1,8$  %, через 180 сут – до  $4,2 \pm 0,4$  %.

**Обсуждение.** Основным недостатком АПК является невозможность получения полной гистологической информации удаленных *LST-G*.

**Заключение.** Этапная АПК образований может быть методом выбора у пациентов пожилого и старческого возраста с наличием отягощающей сопутствующей патологии. АПК позволяет прецизионно удалять *LST*, распространяющиеся по границе зубчатой линии. Применение метода не требует приобретения одноразовых инструментов.

**Ключевые слова:** стелющиеся образования прямой кишки, слизистая оболочка, подслизистый слой, гранулированные стелющиеся образования, гранулированные стелющиеся образования однородного типа, эндоскопическая резекция слизистой оболочки, эндоскопическая резекция слизистой оболочки с диссекцией в подслизистом слое, аргонплазменная коагуляция, трансанальная иссечение, трансанальная эндоскопическая микрохирургия

DOI: 10.17650/2220-3478-2015-5-3-25-32

### Argon plasma coagulation in coloproctology: clinical experience with and prospects for the technique

E.N. Desyatov<sup>1</sup>, F.Sh. Aliev<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Meditsinskiy Gorod (Medical Town) Multidisciplinary Clinical Medical Center;  
32 Barnaulskaya St., Tyumen, 625041, Russia;

<sup>2</sup>Tyumen State Medical University of the Ministry of Health of Russia; 54 Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia

**Background.** Rectal laterally spreading tumors (LSTs) are macroscopically divided into granular (LST-G) and non-granular (LST-NG). LST-Gs have in turn two types: homogeneous and nodular mixed.

**Subjects and methods.** The retrospective study analyzed the data of 20 patients (11 men and 9 women) in whom homogenous LSTs were removed by argon plasma coagulation (APC). The patients' mean age was  $65.8 \pm 6$  years. Therapeutic effectiveness was evaluated by Ki-67 proliferation index and the frequency of complications and recurrences.

**Results.** The average size of removed homogeneous LST-Gs was  $12.3 \pm 3.8$  cm<sup>2</sup>. The average number of APC sessions to achieve a LST-G reduction was  $4.4 \pm 0.9$ . Three days before APC, Ki-67 in the neoplasia biopsy specimens amounted to as much as  $67.8 \pm 4.4$  % on average; it reduced to an average of  $33.0 \pm 3.0$  % at 14 days of APC initiation,  $16.5 \pm 1.8$  and  $4.2 \pm 0.4$  % after 21 and 180 days, respectively.

**Discussion.** Inability to receive complete histological data on removed LST-Gs is a main pitfall in APC.

**Conclusion.** Stepwise tumor APC may be the method of choice in elderly and senile patients with a family history of comorbidity. APC can precisely remove LSTs along the boundary of the dentate line. This technique requires no single-use tools.

**Key words:** rectal laterally spreading tumors, mucosa, submucosa, granular laterally spreading tumors, homogeneous granular laterally spreading tumors, endoscopic mucosal resection, endoscopic mucosal resection with submucosal dissection, argon plasma coagulation, transanal excision, transanal endoscopic microsurgery

# Введение

Плоские аденомы толстой кишки впервые были описаны Т. Muto в 1985 г. [1]. По данным исследований, проведенных позже в США и Европе, частота выявления образований такого типа составила 19,2–38,0 % [2, 3]. Независимо от размеров плоские неоплазии имеют более высокий злокачественный потенциал по сравнению с полиповидными образованиями [4, 5]. Плоские непполиповидные образования размером > 2 см характеризуются стелюшейся формой роста по слизистой оболочке (СО) толстой кишки и классифицируются как горизонтально распространяющиеся стелющиеся опухоли (laterally spreading tumor, LST) [6]. S. Kudo рекомендует в работе использовать практическую классификацию непполиповидных образований (табл. 1) [6].

**Таблица 1.** Классификация непполиповидных образований по S. Kudo и соавт. (2000)

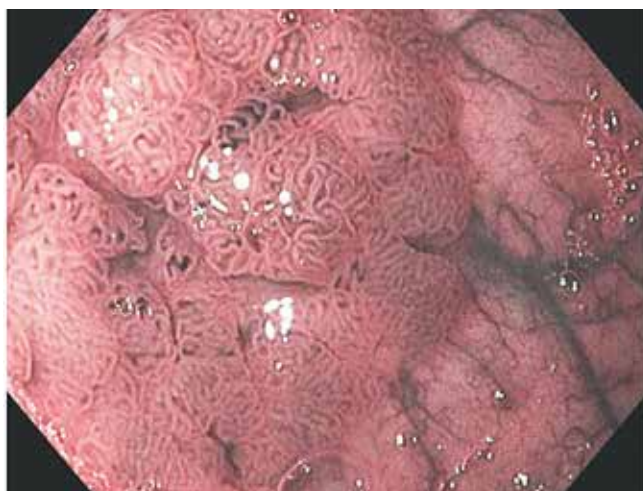
| Тип                                                             | Макроскопический вид неоплазии                                                               |
|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Плоский приподнятый тип (slightly elevated type (flat adenoma)) | > 1,0 см    |
| Латерально распространяющаяся опухоль                           | > 2,0 см   |
| Углубленный тип (depressed type)                                | > 1,0 см  |

LST макроскопически подразделяются на гранулированный (LST granular, LST-G) и негранулированный (LST non-granular, LST-NG) типы [4]. Макроскопически LST-G представляет собой плоскую неоплазию с однородной зернистой (узловой) поверхностью (homogeneous type) (рис. 1, 2), но в случаях

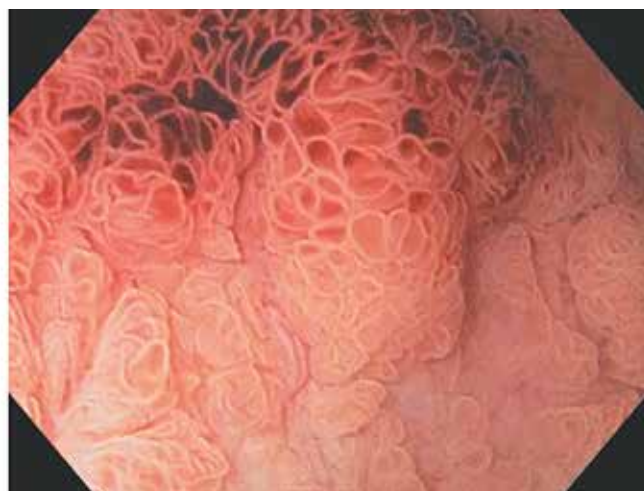
неравномерного увеличения узлов классифицируется как смешанный узловый тип (nodular mixed type) [7]. LST-NG представляет собой плоскую неоплазию с гладкой поверхностью и отсутствием зернистых (узловых) структур и имеет 2 подтипа: плоский приподнятый (flat elevated type) и псевдодепрессивный (psedodepressed type) [7]. При LST-NG риск подслизистой инвазии вдвое больше по сравнению с LST-G [4, 8]. Методом определения инвазии является эндоскопическая ультрасонография (ЭУС, endoscopic ultrasonography) высокочастотными ультразвуковыми зондами [9]. Точность ЭУС толстой кишки в оценке стадии колоректального рака (T0 и T1) достигает 96 % [10]. Однако при дифференцировке уровней подслизистой инвазии sm1–sm3 точность снижается до 37,1 % [11].

**Эндоскопическая резекция и диссекция.** Эндоскопическая резекция слизистой оболочки (ЭРСО, endoscopic mucosal resection) рекомендуется для удаления LST без глубокой подслизистой инвазии в качестве 1-й линии лечения [12]. Средняя продолжительность ЭРСО образований размером > 20 мм составляет  $18 \pm 22$  мин, при этом частота перфораций и поздних кровотечений – 1,9 и 1,4 % соответственно [13]. Предпочтительно удаление единым блоком плоских аденом размером 20–25 мм, при размере  $\geq 26$  мм неизбежно удаление по частям [14]. Фрагментарная резекция новообразования затрудняет гистологическое исследование препарата и повышает частоту рецидива более чем на 17 % [15].

ЭРСО с диссекцией в подслизистом слое (ЭДПС, endoscopic submucosal dissection) позволяет удалять единым блоком неоплазии прямой кишки типа LST с распространением по краю зубчатой линии протяженностью даже до 14 см [16, 17]. Метод характеризуется низкой частотой рецидива неоплазии – 1,8 % [18]. Средняя продолжительность ЭДПС образований размером > 20 мм составляет  $96 \pm 69$  мин, при этом



**Рис. 1.** Эндофотография,  $\times 1,5$  в узком спектре изображения (NBI). LST-G (homogeneous type)



**Рис. 2.** Эндофотография,  $\times 1,5$  в белом свете (WL). LST-G (homogeneous type)

частота перфораций и поздних кровотечений 1,9 и 0,8 % соответственно [13]. Подслизистая диссекция в толстой кишке характеризуется повышенным риском перфорации и, следовательно, значительное влияние на исход вмешательства наряду с опытом оператора оказывает выбор электрохирургического инструментария [18]. Дальнейшее развитие метода ЭДПС связано с применением инструмента Hybrid Knife® (ERBE, Германия), сочетающего функции инъектора и ножа, что позволяет выполнять лифтинг, разрез и диссекцию без смены инструмента [12].

**Трансанальное иссечение.** При локализации LST до 8 см от ануса применяется трансанальное иссечение СО с низведением, отсечением и фиксацией мобилизованного лоскута в области зубчатой линии [19]. Однако в случае удаления крупных образований этого типа выделение происходит в условиях ограниченного обзора и требует частой смены положения ретракторов, что приводит к меньшему удалению здоровой ткани от линии резекции, неполному удалению, фрагментации. Частота рецидивов достигает 41,2 % [20]. Улучшить визуализацию при операции трансанального иссечения позволяют сменные ретракторы «Мини-ассистент» разной длины с изменением угла ретракции [21].

**Трансанальная эндоскопическая микрохирургия (ТЭМ, transanal endoscopic microsurgery).** Альтернативой операции трансанального иссечения является ТЭМ, характеризующаяся возможностью удаления крупных LST в пределах адекватных границ резекции [20, 22]. Однако при локализации опухоли на уровне зубчатой линии возникают технические сложности в связи с негерметичностью системы и «подтеканием» СО<sub>2</sub> [23]. Применение в этой ситуации безгазового метода ТЭМ не обеспечивает адекватную видимость дистальной границы образования. Кроме того, область операции должна находиться в нижней горизонтальной плоскости, что требует соответствующего положения пациента [24]. Продолжительность ТЭМ достигает 90 мин и более, а с учетом стоимости оборудования (около 60 тыс. долл.) ее применение можно назвать оправданным в медицинских учреждениях, где число подобных операций составляет не менее 40–50 в год [25]. В России, где традиционно «гибкую» эндоскопию выполняет эндоскопист, а «жесткую» — хирург или колопроктолог, первичный осмотр прямой кишки осуществляют методом ректороманоскопии, отбирая пациентов на трансанальное иссечение и ТЭМ. Врачи-эндоскописты выполняют ЭРСО и ЭДПС преимущественно при образованиях, локализованных в надампулярном отделе прямой кишки и ободочной кишке.

**Аргоноплазменная коагуляция (АПК, argon plasma coagulation).** С 1991 г. в «гибкой» эндоскопии получил распространение метод АПК, обладающий 2 важными качествами: с одной стороны, обеспечивает эффективную коагуляцию обширных поверхностей, с другой — позволяет выполнять коагуляцию при хорошо регули-

руемой и равномерной глубине проникновения [26]. АПК применяют для снижения частоты рецидива при фрагментарном удалении диатермической петлей аденом прямой и ободочной кишки [27–32]. В настоящем исследовании мы стремились дать свою оценку данному методу при удалении LST-G с низким риском подслизистой инвазии, локализованных в прямой кишке.

### Материалы и методы

Проведена ретроспективная оценка результатов удаления 20 неоплазий LST-G с однородной зернистой поверхностью, локализованных в ампуле прямой кишки, методом этапной АПК. Больные (11 мужчин и 9 женщин, средний возраст  $65,8 \pm 6$  лет) находились на лечении в онкологическом диспансере г. Тюмени в период с 2006 по 2011 г. Все вмешательства выполняли амбулаторно в плановом порядке. Подготовку кишечника проводили в 2 этапа: накануне вмешательства и в день проведения процедуры, используя 4 л раствора полиэтиленгликоля (Фортранс®). Исследования демонстрируют превосходство режимов отдельных доз над режимами с однократным приемом препарата [33]. Раздельный прием полиэтиленгликоля (2 л — вечером накануне и 2 л — утром в день исследования) более эффективен и лучше переносится, чем стандартная 4-литровая доза, принимаемая вечером накануне исследования. До вмешательства выполняли общеклиническое обследование, а также ультразвуковое исследование и компьютерную томографию брюшной полости по показаниям. Обязательными были пальцевое ректальное исследование, проктоскопия, видеокколоноскопия, биопсия, ЭУС прямой кишки высокочастотными (20 МГц) ультразвуковыми датчиками 3-мерного сканирования. Проводили гистологические исследования биоптатов неоплазий, раневых поверхностей, эпителизированных посткоагуляционных дефектов СО прямой кишки. Эффективность лечения оценивали по индексу пролиферации Ki-67, частоте осложнений и рецидивов.

### Результаты

Больной без анестезии располагался на операционном столе в колено-локтевом положении. В прямую кишку вводили проктоскоп PROCTOVISION® (Karl Storz, Германия), через просвет которого ригидным АПК-аппликатором 240A, L 240 мм или 110A, L 110 мм, d 2,3 мм (ERBE, Германия) (рис. 3) выполняли АПК всей площади образования с захватом до 1 мм здоровых тканей. Использовали режим fulgur 32–34 Вт при V<sub>Ar</sub> 3,0 л/мин для аргоноплазменного коагулятора EA140 («Фотек», Россия). Контрольную эндоскопию с биопсией выполняли на 3, 6, 9-й и 12-й месяцы в первый год после АПК, на 6-й, 12-й месяцы во второй год и в дальнейшем ежегодно однократно. По данным ЭУС неоплазии типа LST-G не распространялись

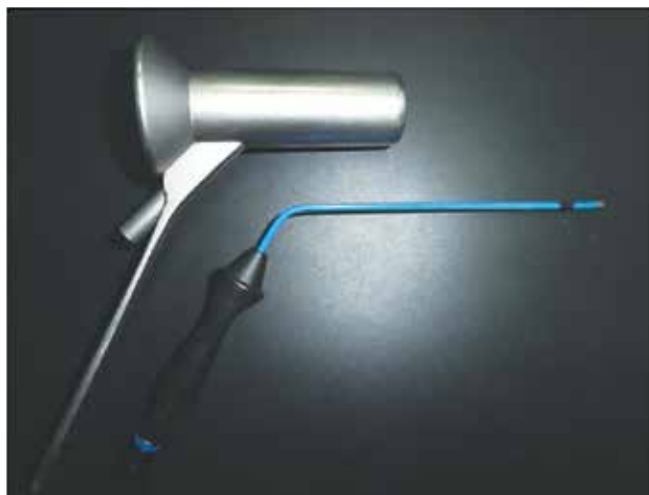


Рис. 3. Проктоскоп и АПК-аппликатор

за пределы мышечной пластинки СО. Характеристика удаленных неоплазий представлена в табл. 2, 3. Интервалы между этапами составили 7 сут (рис. 4–9). Среднее количество этапов АПК для достижения редукции неоплазии типа LST-G составляет  $4,4 \pm 0,9$ . Анализ индекса пролиферации Ki-67 в биоптатах 17 больных до начала, во время и после лечения выявил достоверное его снижение (рис. 10). За 3 сут до АПК у больных в биоптатах неоплазий индекс Ki-67 составил в среднем  $67,8 \pm 4,4$  % (рис. 11), на 14-е сутки после начала АПК снижался в среднем до  $33,0 \pm 3,0$  % (рис. 12), через 21 сутки – до  $16,5 \pm 1,8$  %, через 180 суток – до  $4,2 \pm 0,4$  % (рис. 13), что свидетельствует о низком уровне регенераторной способности эпителия СО и отсутствии в биоптатах неопластической ткани. Длительность периода наблюдения составила от 3 до 6 лет.

Таблица 2. Морфологическая характеристика удаленных неоплазий типа LST-G (n = 20)

| Гистологическое заключение                       | Абс. | %   |
|--------------------------------------------------|------|-----|
| Пролиферирующая тубуловорсинчатая аденома        | 7    | 35  |
| Ворсинчатая аденома с дисплазией легкой степени  | 7    | 35  |
| Ворсинчатая аденома с дисплазией тяжелой степени | 6    | 30  |
| Всего                                            | 20   | 100 |

Кровотечение из коагулированной поверхности неоплазии на 2-е сут после первого этапа АПК у 1 (5 %) пациента было пролечено консервативно. Анализ отдаленных результатов показал, что рецидив диагностирован у 1 (5 %) больного. Пациентке 1947 г.р. годом ранее выполнялось трансанальное иссечение узловой формы малигнизированной ворсинчатой опухоли размером 9 см<sup>2</sup>. Через 7 мес диагностирован рецидив

по типу LST-G в области рубца (ворсинчатая аденома), размером 4 см<sup>2</sup>, который был пролечен АПК в 4 этапа. Через 7 мес после эпителизации коагулированной неоплазии проксимальнее на 3 см диагностирована LST-G размером 6 см<sup>2</sup>, что было расценено как отсев. LST-G и эпителизированная область рубца ранее редуцированной неоплазии были подвергнуты АПК в 4 этапа. Диспансерное наблюдение в течение 3 последующих лет не выявило рецидива образования и метастазов.

Таблица 3. Размер и площадь удаленных неоплазий типа LST-G (n = 20)

| Размер, мм            | Средняя площадь, см <sup>2</sup> | Абс. | %   |
|-----------------------|----------------------------------|------|-----|
| < 25                  | $3,5 \pm 0,3$                    | 3    | 15  |
| < 35                  | $7,9 \pm 1,0$                    | 7    | 35  |
| < 45                  | $10,0 \pm 1,0$                   | 4    | 20  |
| < 50                  | $23,0 \pm 1,3$                   | 5    | 25  |
| < 60                  | 24,0                             | 1    | 5   |
| Все удаленные опухоли | $12,3 \pm 3,8$                   | 20   | 100 |

### Обсуждение

Морфогенез посткоагуляционных дефектов после АПК проходит 3 этапа:

- 1-й этап – повреждение продолжительностью до 1 сут характеризуется развитием коагуляционного некроза;
- 2-й этап – воспалительные изменения с развитием фибринозно-гнойного воспаления, полнокровия, отека, продолжительностью до 5 сут;
- 3-й этап – регенераторные изменения, характеризующиеся формированием соединительно-тканной основы СО, пролиферацией цилиндрического эпите-

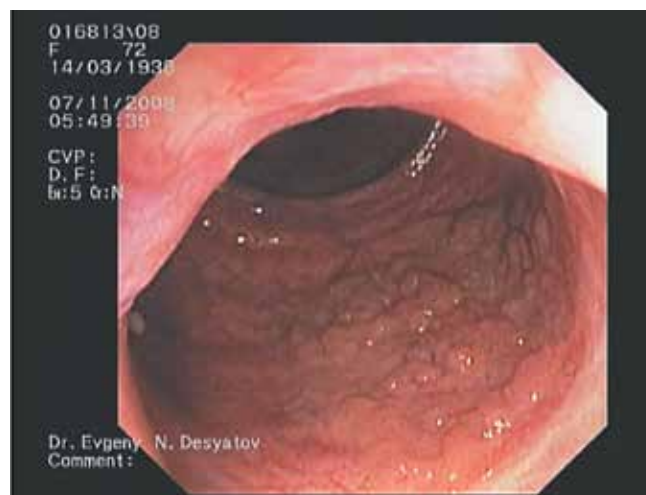


Рис. 4. Эндофотография. LST-G (homogeneous type) до АПК



Рис. 5. Эндофотография. LST-G (homogeneous type): 1-й этап АПК

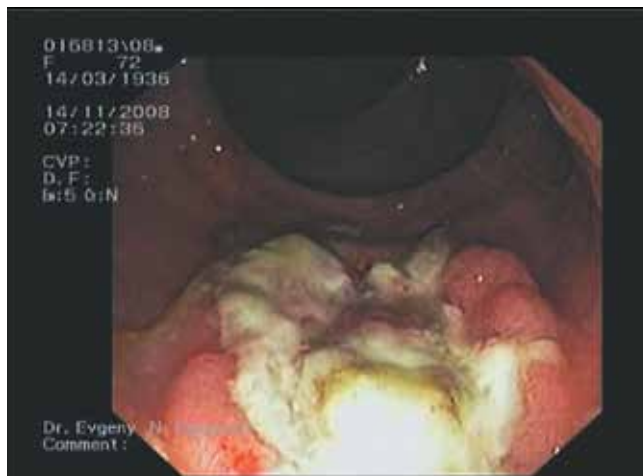


Рис. 6. Эндофотография. LST-G (homogeneous type): 7-е сутки после 1-го этапа АПК



Рис. 7. Эндофотография. LST-G (homogeneous type): 2-й этап АПК

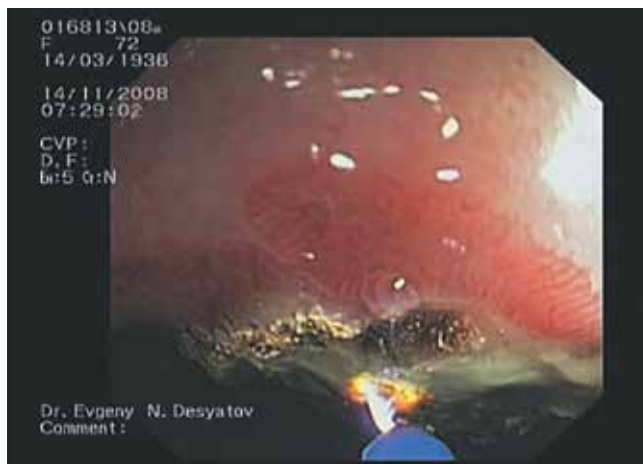


Рис. 8. Эндофотография. LST-G (homogeneous type): 2-й этап АПК (по границе зубчатой линии)



Рис. 9. Эндофотография. 29-е сутки после АПК. Эпителизация пост-коагуляционной язвы

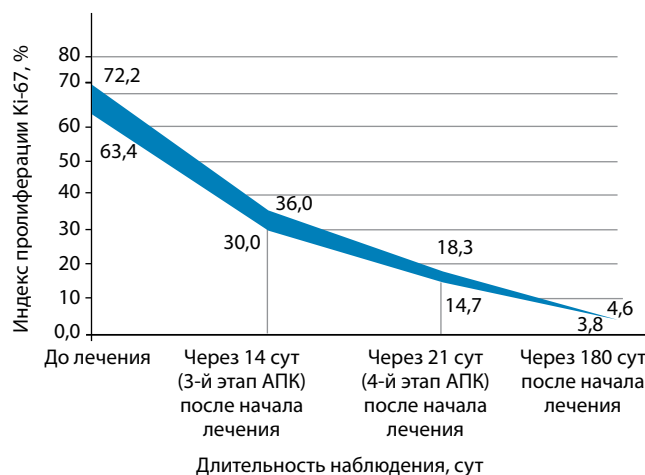
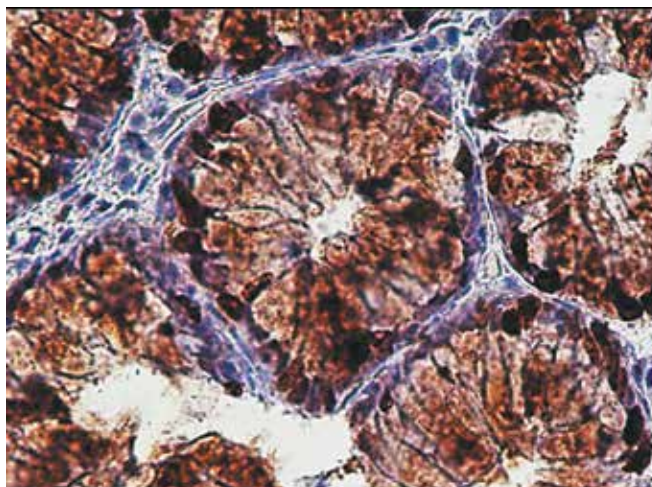


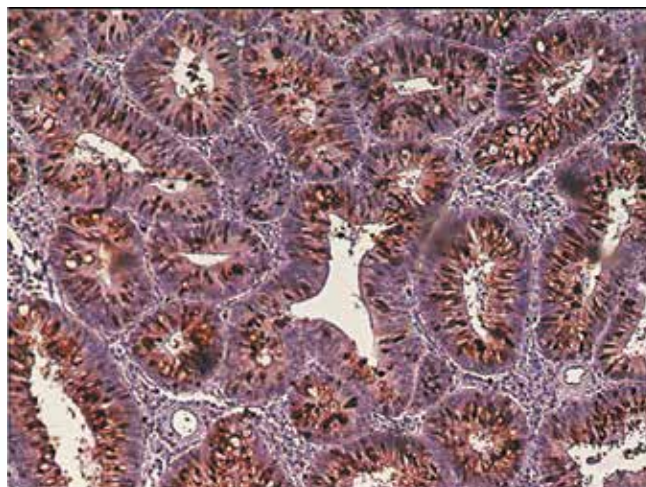
Рис. 10. Динамика снижения индекса пролиферативной активности Ki-67 после этапного воздействия АПК на неоплазии типа LST-G прямой кишки

лия с закрытием раневой поверхности; начинается на 5-е сутки и проходит последовательно 2 стадии: стадию пролиферации с размножением энтероцитов, ми-

грацией на раневую поверхность и ее закрытием и стадию дифференцировки и адаптивной перестройки новообразованной СО.



**Рис. 11.** Проплиерирующая аденома. ИГХ-окраска,  $\times 40$ . Выраженная экспрессия Ki-67 (63 %) в ворсинчатых разрастаниях опухолевой ткани



**Рис. 12.** ИГХ-окраска,  $\times 20$ . Остатки опухолевой ткани в краях гранулирующей язвы после 2-го этапа АПК. Экспрессия Ki-67 (20 %) в донных отделах железистых крипт оставшейся опухолевой ткани

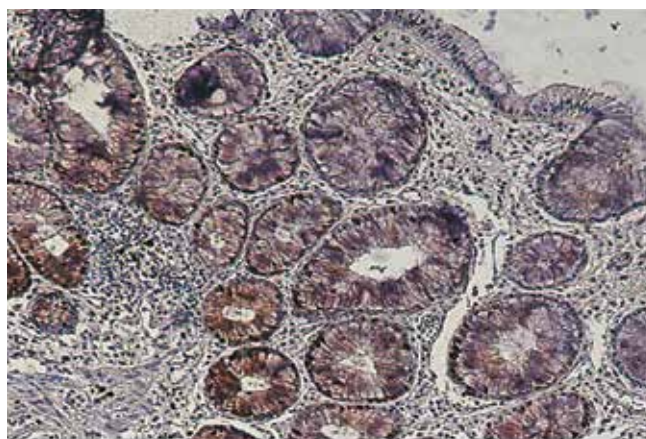
В дальнейшем достигается редукция резидуальной опухолевой ткани. В то же время в процессе морфогенеза после АПК происходит прогрессивное уменьшение площади раневого дефекта за счет краевой эпителизации.

Через 1 мес после редукции неоплазии раневой дефект исчезает, новообразованная СО — тонкая, железистые крипты не сформированы.

Через 3 мес отмечаются признаки катарального воспаления: выраженная лимфоидная инфильтрация, полнокровие сосудов, усиленное слизеобразование. Область коагуляции эпителизована, новообразованный эпителий тонкий, через него просвечивают кровеносные сосуды. Кишечные крипты неглубокие, соединительнотканый компонент СО значительно выражен, обильно инфильтрирован лимфоцитами.

Через 6 мес эпителиальный пласт выглядит непрерывным с признаками атрофии: стромальный компонент значительно выражен, железистый компонент развит недостаточно, эпителиальный пласт низкий, железистые крипты выражены слабо, их просветы расширены, выстланы низким однорядным эпителием, бокаловидных клеток мало. В 5 (25 %) случаях в нашем наблюдении LST локализовалась по краю зубчатой линии (см. рис. 8) — технических трудностей при удалении образований в этой области не было.

Следует отметить, что конструкция диагностического проктоскопа исключает внутрикишечную гипертензию при АПК и обеспечивает хороший обзор зоны интереса вследствие свободного отхождения дыма из области лечения. Основным недостатком метода этапной АПК является невозможность получения полной патоморфологической информации удаленных образований. Однако при отсутствии инвазии подслизистого слоя метод этапной АПК при удалении неоплазий прямой кишки LST-G (homogeneous type)



**Рис. 13.** ИГХ-окраска,  $\times 10$ . Слабая экспрессия Ki-67 (5 %) в донных отделах железистых крипт атрофированной СО; 6 мес после АПК. Увеличение  $8 \times 10$

(с однородной зернистой поверхностью) безопасно и эффективно, что позволяет выполнять манипуляцию амбулаторно и тем самым снизить нагрузку на стационары.

#### Заключение

Этапная АПК образований может быть методом выбора у пациентов пожилого и старческого возраста с наличием отягощающей сопутствующей патологии. Кроме того, АПК позволяет прецизионно удалять LST, распространяющиеся по границе зубчатой линии. Применение метода АПК не требует приобретения одноразовых инструментов. Регенерация происходит за счет эпителия СО прямой кишки без образования грубого рубца. Эпителизация раневого дефекта завершается через 1 мес после лечения, новообразованная СО через 6 мес после АПК атрофирована (рис. 14, 15).

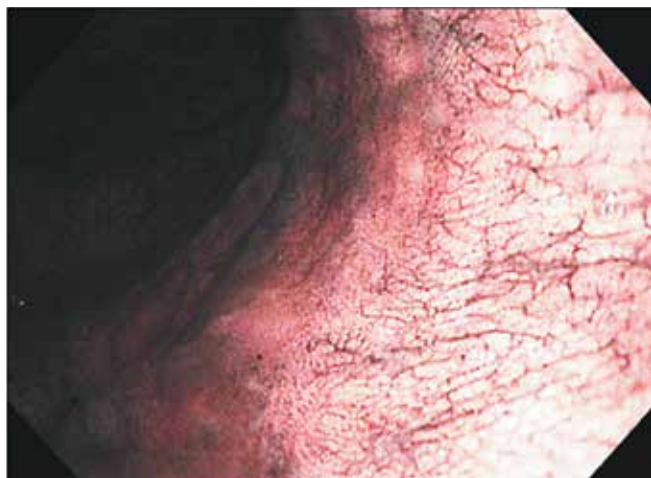


Рис. 14. Эндофотография,  $\times 1,5$  в белом свете (WL). Локальная атрофия СО; через 1 год после АПК редукции LST-G (homogeneous type)

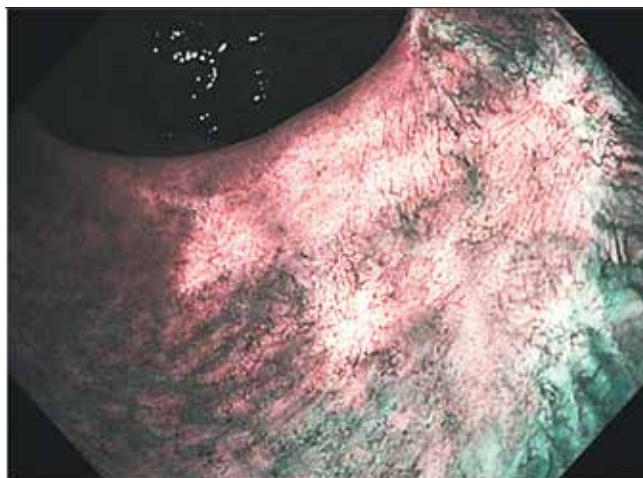


Рис. 15. Эндофотография,  $\times 1,5$  в узком спектре изображения (NBI). Локальная атрофия СО; через 1 год после АПК редукции LST-G (homogeneous type)

## ЛИТЕРАТУРА

- Muto T., Kamiya J., Sawada T. et al. Small "flat" adenoma of the large bowel with special reference to its clinicopathological feature. *Dis Colon Rectum* 1985;28:857–61.
- Hurlstone D., Cross S., Adam I. et al. A prospective clinicopathological and endoscopic evaluation of flat and depressed colorectal lesions in the UK. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2814–9.
- Saitoh Y., Waxman I., West A.B. et al. Prevalence and distinctive biologic features of flat colorectal adenomas in a North American population. *Gastroenterology* 2001;120:1657–65.
- Kudo S., Kashida H., Tamura T. et al. Colonoscopic diagnosis and management of non-polypoid early colorectal cancer. *World J Surg* 2000;24:1081–90.
- Soetikno R.M., Kaltenbach T., Rouse R.V. et al. Prevalence of nonpolypoid (flat and depressed) nonpolypoid neoplasms in asymptomatic and symptomatic adults. *JAMA* 2008;299(9):1027–35.
- Kudo S. Endoscopic mucosal resection of flat and depressed types of early colorectal cancer. *Endoscopy* 1993;25(7):455–61.
- Oka S., Tanaka S., Kanao H. et al. Therapeutic strategy for colorectal laterally spreading tumor. *Dig Endosc* 2009;21(1):43–6.
- Uraoka T., Saito Y., Matsuda T. et al. Endoscopic indications for EMR of LST in the colorectum. *Gut* 2006;55:1592–7.
- Waxman I., Saitoh Y. Clinical outcome of endoscopic mucosal resection for superficial GI lesions and the role of high-frequency US probe sonography in an American population. *Gastrointest Endosc* 2000;52:322–7.
- Hurlstone D.P., Brown S., Cross S.S. et al. Endoscopic ultrasound miniprobe staging of colorectal cancer: can management be modified? *Endoscopy* 2005;37(8):710–4.
- Harada N., Hamada S., Kubo H. et al. Preoperative evaluation of submucosal invasive colorectal cancer using a 15-MHz ultrasound miniprobe. *Endoscopy* 2001;33(3):237–40.
- Repici A., Pagano N., Rando G. et al. A prospective, single center study of endoscopic submucosal dissection of rectal LST lesions larger than 3 cm by using an innovative concept of injecting and cutting: the water-jet hybrid-knife (ESD-H). *Gastrointest Endosc* 2011;73(4):2011.
- Nakajima T., Tanaka S., Saito Y. et al. Prospective multicenter study on endoscopic treatment of large early colorectal neoplasia conducted by Colorectal Endoscopic Resection Standardization Implementation Working Group of Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Abstract presented at the UEGW 2011, Stockholm, Sweden. *Endoscopy* 2011;43(Suppl 1):A1.
- Агапов М.Ю., Таран Н.А., Рыжков Е.Ф., Барсуков А.С. Эндоскопическая резекция слизистой оболочки при непוליповидных образованиях толстой кишки. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии* 2008;18(4):77–81. [Agapov M.Yu., Taran N.A., Ryzhkov E.F., Barsukov A.S. Endoscopic resection of the mucous membrane in cases of nonpolypoid lesions of the colon. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology 2008;18(4):77–81. (In Russ.)].
- Hurlstone D.P., Sanders D.S., Cross S.S. et al. Colonoscopic resection of lateral spreading tumours: a prospective analysis of endoscopic mucosal resection. *Gut* 2004;53:1334–9.
- Antillon M.R., Bartalos C.R., Miller M.L. et al. En bloc endoscopic submucosal dissection of a 14-cm laterally spreading adenoma of the rectum with involvement to the anal canal: expanding the frontiers of endoscopic surgery (with video). *Gastrointest Endosc* 2008;67:332–7.
- Stroppa I., Milito G., Lionetti R. et al. Rectal laterally spreading tumors successfully treated in two steps by endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection. *BMC Gastroenterol* 2010;10:135.
- Tanaka S., Oka S., Kaneko I. et al. Endoscopic submucosal dissection for colorectal neoplasia: possibility of standardization. *Gastrointest Endosc* 2007;66(1):100–7.
- Parks A.G. The place of local excision in the treatment of carcinoma of the rectum. *An gastroenterol et hepatol* 1977;7:771–5.
- Филон А.Ф., Пересада И.В., Челноков М.В. Выбор метода лечения крупных аденом прямой кишки. *Колопроктология* 2011;2:13–17. [Filon A.F., Peresada I.V., Chelnokov M.V. Selection of method of treatment of major adenomas of the rectum. *Koloproktologiya* = Coloproctology 2011;2:13–17. (In Russ.)].
- Мансуров Ю.В. Трансанальное эндоскопическое удаление ворсинчатых опухолей прямой кишки с использованием стабильного расширяющегося конусовидного операционного доступа. *Эндоскопическая хирургия* 2010;3:40–5. [Mansurov Yu.V. Transanal endoscopic removal of villous tumors in the rectum with the use of stable expanding tapered operative

- approach. Endoskopicheskaya khirurgiya = Endoscopic Surgery 2010;3:40–5. (In Russ.)].
22. Васильев С.В., Попов Д.Е., Черниковский И.Л., Григорян В.В. Использование методики трансанальной эндоскопической микрохирургии в лечении новообразований прямой кишки. Вестник хирургии им. И.И. Грекова 2007;5:65–8. [Vasiliyev S.V., Popov D.E., Chernikovskiy I.L., Grigoryan V.V. Use of the methodology of transanal endoscopic microsurgery in treatment of neoplasm's of the rectum. Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova = I.I. Grekov Surgery Herald 2007;5:65–8. (In Russ.)].
23. von Flüe M., Harder F. Transanal endoscopic microsurgery (TEM): indications and limitations. Schweiz Med Wochenschr 1994;124(41):1800–6.
24. Buess G., Hutterer F., Theiss J. et al. A system for a transanal endoscopic rectum operation. Chirurg 1984;55:677–80.
25. Воробьев Г.И., Одарюк Т.С., Царьков П.В. и др. Трансанальная микрохирургия в лечении опухолей прямой кишки. Российский онкологический журнал 2002;4:20–5. [Vorobiye G.I., Odaryuk T.S., Tsarkov P.V. et al. Transanal microsurgery in treatment of tumors of the rectum. Rossiyskiy onkologicheskii zhurnal = Russian Journal of Oncology 2002;4:20–5. (In Russ.)].
26. Grund K.E., Storek D., Farin G. Endoscopic argon plasma coagulation (APC). First clinical experiences in flexible endoscopy. Endosc Surg Allied Technol 1994;2(1):42–6.
27. Brooker J.C., Saunders B.P., Shah S.G. et al. Treatment with argon plasma coagulation reduces recurrence after piecemeal resection of large sessile colonic polyps: a randomized trial and recommendations. Gastrointest Endosc 2002;55(3):371–5.
28. Garcia A., Núñez O., González-Asanza C. et al. Safety and efficacy of argon plasma coagulator ablation therapy for flat colorectal adenomas. Rev Esp Enferm Dig 2004;96(5):315–21.
29. Neneman B., Gasiorowska A., Malecka-Panas E. The efficacy and safety of argon plasma coagulation (APC) in the management of polyp remnants in stomach and colon. Adv Med Sci 2006;51:88–93.
30. Regula J., Wronska E., Polkowski M. et al. Argon plasma coagulation (APC) after piecemeal polypectomy for sessile colorectal adenomas: long term follow-up study. Endoscopy 2003;35(3):212–8.
31. Wáhab P.J., Mulder C.J., den Hartog G., Thies J.E. Argon plasma coagulation in flexible gastrointestinal endoscopy: pilot experiences. Endoscopy 1997;29(3):176–81.
32. Zlatanic J., Waye J.D., Kim P.S. et al. Large sessile colonic adenomas: use of argon plasma coagulator to supplement piecemeal polypectomy. Gastrointest Endosc 1999;49(6):731–5.
33. Enestvedt B.K., Tofani C., Laine L.A. et al. 4-Liter split-dose polyethylene glycol is superior to other bowel preparations, based on systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2012;10(11):1225–31.

## Лечебный патоморфоз опухоли после проведения предоперационной химиотерапии при распространенном раке ободочной кишки

А.О. Расулов, В.М. Кулушев, В.С. Ананьев, М.Ю. Федянин, Н.А. Козлов

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Вадим Маратович Кулушев kulushev@rambler.ru

**Введение.** В данном исследовании на примере изучения патоморфоза опухоли в удаленных препаратах рассматривается эффективность предоперационной химиотерапии при раке толстой кишки.

**Материалы и методы.** В ретроспективное исследование были включены больные раком ободочной кишки, находившиеся на лечении в хирургическом отделении № 3 (онкопроктологии) РОНЦ им. Н.Н. Блохина в 2007–2014 гг., которым на дооперационном этапе проводилось 2 курса химиотерапии или более. Основным оцениваемым параметром был лечебный патоморфоз: мы проводили его анализ в зависимости от схемы лечения, количества курсов химиотерапии, наличия регионарных метастазов.

**Результаты.** В исследование вошли 18 пациентов (9 мужчин и 9 женщин), из них с местно-распространенным раком стадии T4N0–2M0 9 (50 %) больных и с раком ободочной кишки стадии T3–4N0–2M1 с отдаленными метастазами 9 (50 %) пациентов. Макроскопически в 17 (94,4 %) случаях при исследовании операционного материала хорошо визуализировалась резидуальная опухолевая ткань. Выраженность лечебного патоморфоза опухоли, соответствующая I и II степени по O. Dworak, была выявлена у 6 (33,3 %) и 10 (55,5 %) больных соответственно. У 2 (11,1 %) пациентов признаки лечебного патоморфоза в опухоли отсутствовали. Наиболее часто, у 6 из 10 больных, получавших химиотерапию по схемам XELOX или FOLFOX, отмечался выраженный лечебный патоморфоз II степени.

**Выводы.** Проведение неoadъювантной химиотерапии позволяет добиться лечебного патоморфоза у большинства больных раком ободочной кишки. В нашей группе пациентов наиболее эффективно было использование схем с включением оксалиплатина.

**Ключевые слова:** неoadъювантная химиотерапия, адъювантная химиотерапия, рак толстой кишки, рак ободочной кишки, местно-распространенная опухоль, лечебный патоморфоз опухоли, схема XELOX, схема FOLFOX, отдаленные метастазы

DOI: 10.17650/2220-3478-2015-5-3-33-37

### Tumor regression after neoadjuvant chemotherapy in locally advanced colon cancer

A.O. Rasulov, V.M. Kulushev, V.S. Ananiev, M. Yu. Fedyanin, N.A. Kozlov

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

**Background.** Our aim was to investigate efficacy of neoadjuvant chemotherapy in colon cancer based on tumor regression.

**Materials and methods.** This retrospective study included colon cancer patients, who underwent treatment at the department of oncoproctology of Russian N.N. Blokhin Cancer Research Center during 2007–2014 and who received a minimum of 2 cycles of neoadjuvant chemotherapy. Primary endpoint was tumor regression. Tumor regression was analyzed separately considering treatment scheme, number of treatment cycles and presence of lymph node metastases.

**Results.** 18 patients were included (9 male and 9 female). 9 patients had locally advanced T4N0–2M0 colon cancer and 9 patients had metastatic T3–4N0–2M1 colon cancer. 17 (94.4 %) patients had macroscopic signs of residual tumor. Grade 1 and 2 tumor regression (Dworak) was observed in 6 (33.3 %) and 10 (55.5 %) patients respectively. 2 (11.1 %) patients had no signs of tumor regression. Grade 2 tumor regression was most frequently (in 6/10 patients) observed after XELOX or FOLFOX chemotherapy.

**Conclusions.** Neoadjuvant chemotherapy leads to tumor regression in most colorectal cancer patients. In our group chemotherapy regimens including oxaliplatin were more effective.

**Key words:** neoadjuvant chemotherapy, adjuvant chemotherapy, large bowel cancer, colon cancer, locally advanced cancer, therapeutic pathomorphism of tumor, XELOX regimen, FOLFOX regimen, distant metastases

### Введение

Местно-распространенный рак ободочной кишки является проблемной патологией и требует лечения в специализированных центрах. Часто опухоль врастает в смежные органы, в результате чего требуется их одновременное удаление. По данным различных авторов, резекции, выполненные в пределах здоровых тканей, уменьшают количество местных рецидивов и улучшают выживаемость пациентов [1–3]. Но даже при отри-

цательном крае резекции прогрессирование рака после радикального лечения является актуальной и нерешенной проблемой, а механизмы, ответственные за эти процессы, остаются неясными.

Эффективность предоперационной химиотерапии (ХТ) имеет ряд теоретических предпосылок, среди которых эрадикация микрометастазов и уменьшение диссеминации опухолевых клеток при хирургическом лечении. Отдельно рассматривают возможность

уменьшения первичной опухоли в размерах и снижения стадии заболевания. Более того, неoadъювантную ХТ пациенты переносят лучше, чем адъювантную. На основании ответа опухоли на выполненное предоперационное лечение можно определить, необходимо ли дальнейшее проведение или изменение схемы послеоперационной ХТ.

В ряде исследований авторы предположили, что риск диссеминации заболевания значительно повышается периоперационно за счет активного синтеза различных факторов роста и цитокинов в ответ на хирургическую агрессию [4, 5]. Существуют также мнения о наличии в тканях микрометастазов, не удаляемых при стандартных объемах оперативных вмешательств [6].

Неoadъювантная ХТ является привлекательной перспективой для лечения рака ободочной кишки и некоторых других видов рака. Адъювантную терапию обычно начинают не ранее, чем через 2–4 мес после постановки первоначального диагноза рака ободочной кишки. Время удвоения количества метастазов колоректального рака таково, что эта задержка может увеличить вероятность развития микрометастазов [7, 8].

Предоперационная ХТ, которая может быть начата в течение нескольких дней после постановки диагноза и оценки распространенности, потенциально может уничтожить микрометастазы, которые в противном случае могут стать причиной прогрессирования заболевания после, казалось бы, радикальной операции на ободочной кишке. Проведение адъювантной ХТ позволяет улучшить показатели выживаемости пациентов с III стадией и со II стадией болезни при наличии неблагоприятных факторов прогноза (операция на фоне кишечной непроходимости, инфильтрация опухолью лимфатических и кровеносных сосудов, низкая дифференцировка опухоли, показатель Т4, удаление при операции менее 12 лимфатических узлов) [9–11].

Можно предположить, что у данной категории пациентов проведение ХТ в неoadъювантном режиме было бы более эффективным, а при опухоли Т4 данный вид лечения может способствовать переводу опухоли из неоперабельного в операбельное состояние.

### Материалы и методы

Материалом для данного ретроспективного анализа послужил архив РОНЦ им. Н.Н. Блохина. В исследование были включены все больные раком ободочной кишки, проходившие лечение в хирургическом отделении № 3 (онкопроктологии) в период с 2007 по 2014 г., которые получали на дооперационном этапе ХТ.

В исследование вошли пациенты только с морфологически верифицированными случаями аденокарциномы ободочной кишки (исключались больные с опухолями с признаками нейроэндокринной или неэпителиальной дифференцировки). Гистологические препараты операционного материала и предоперационных биопсий

подвергались обязательному пересмотру с реклассификацией по степени дифференцировки в соответствии с требованиями Классификации опухолей пищеварительной системы Всемирной организации здравоохранения (2010) [12]. Исследования препаратов, окрашенных гематоксилин-эозином и по методу Крейберга, осуществлялись одним морфологом. В связи с низкой репрезентативностью материала предоперационных биопсий все опухоли с признаками высокой ( $G_1$ ) или умеренной ( $G_2$ ) степени дифференцировки были объединены в общую группу низкой степени злокачественности (low grade). В свою очередь аденокарциномы с преобладанием перстневидноклеточного или неспецифичного солидного компонентов были объединены в группу высокой степени злокачественности ( $G_3$ , high grade). Выраженность лечебного патоморфоза в опухоли оценивалась по 5-балльной системе, предложенной О. Dworak и соавт.: от 0 (отсутствие признаков лечебного патоморфоза в опухоли) до 4 (резидуальная опухолевая ткань отсутствует) баллов [13]. Для уточнения выраженности лечебного патоморфоза во всех случаях проводилось сравнение микроскопических изменений в зоне первичной опухоли с макроописанием резидуальной опухоли в препарате операционного материала.

### Результаты

В исследование были включены 18 пациентов (9 мужчин и 9 женщин), находившихся на лечении в хирургическом отделении № 3 (онкопроктологии) РОНЦ им. Н.Н. Блохина в 2007–2014 гг. Местно-распространенный рак стадии Т4N0–2M0 установлен у 9 (50 %) больных, рак ободочной кишки стадии Т3–4N0–2M1 с отдаленными метастазами (по классификации TNM 7-й редакции) – у 9 (50 %). Всем пациентам на предоперационном этапе проводился курс ХТ. Большая часть больных получила ХТ фторпиримидинами и оксалиплатином. Также по 1 пациенту получили лечение по схемам: XELOX либо FOLFOX; препаратами ксело-ды; клиники Мейо; фторафур + лейковорин; FOLFIRI; FOLFOX + авастин. Количество предоперационных курсов колебалось от 2 до 8.

Пересмотр препаратов предоперационных биопсий показал, что все 18 случаев были представлены аденокарциномами низкой степени злокачественности. У 13 из 18 пациентов опухоль локализовалась в сигмовидной кишке. Среди 18 первичных опухолей насчитывалось 16 (88,9 %) аденокарцином высокой или умеренной степени дифференцировки и 2 (11,1 %) муцинозные аденокарциномы. Макроскопически в 17 (94,4 %) случаях при исследовании операционного материала хорошо визуализировалась резидуальная опухолевая ткань. Выраженность лечебного патоморфоза опухоли, соответствующая I и II степени злокачественности по О. Dworak, была выявлена у 6 (33,3 %) и 10 (55,5 %) больных соответственно. У 2 (11 %) па-

циентов признаки лечебного патоморфоза в опухоли отсутствовали. У 6 больных, имевших регионарные метастазы на момент проведения операции, выраженность лечебного патоморфоза соответствовала 0, 1 и 2 баллам в 2 (33,3 %), 1 (16,7 %) и 3 (50,0 %) случаях соответственно (см. таблицу).

Как следует из таблицы, большинство пациентов получили предоперационную ХТ, включающую оксалиплатин и один из препаратов фторпиримидинового ряда. У 5 (27,7 %) больных патоморфоз II степени был выявлен при проведении только 2 курсов предоперационной ХТ. При использовании монотерапии фторпиримидинами у 2 из 3 пациентов был выявлен лечебный патоморфоз II степени. При анализе зависимости достижения более глубокого патоморфоза опухоли от количества курсов ХТ ( $< 3$  или  $\geq 3$ ) статистически значимых результатов получено не было ( $p = 0,55$ ).

### Обсуждение

Удачное внедрение предоперационного лечения можно рассмотреть на примере терапии местно-распространенного рака прямой кишки. При II и III стадиях рака прямой кишки (сT3/сT4 или сN+) в большинстве случаев стандартным подходом является сочетание хирургического лечения и неоадьювантной ХТ. Это позволяет значимо снизить частоту рецидивов, а по данным некоторых исследований, приводит к улучшению выживаемости [14, 15]. По результатам лечебного патоморфоза определяется необходимость коррекции послеоперационной терапии [16].

На основании результатов исследований как адьювантной ХТ при операбельном раке ободочной кишки, так и периоперационной и адьювантной ХТ при

изолированном метастатическом поражении печени раком толстой кишки можно выделить 2 режима, на которые следует обратить внимание при выборе предоперационной стратегии. Это применение фторпиримидинов и их комбинация с оксалиплатином. Иринотекан, а также моноклональные антитела в режимах послеоперационной адьювантной ХТ не показали эффективности [17–23].

Длительность предоперационной ХТ при раке ободочной кишки также до конца не определена. По данным исследований, посвященных больным метастатическими опухолями толстой кишки, наиболее часто эффект неоадьювантной ХТ наблюдается в первые 2–3 мес, в дальнейшем же частота объективного ответа нарастает не значимо [24, 25]. Таким образом, достаточным может быть проведение 2–3 курсов предоперационной терапии с последующим проведением адьювантной с суммарной длительностью лечения не менее 6 мес.

Подобный подход к изучению неоадьювантного режима ХТ у больных раком ободочной кишки в сравнении только с адьювантной терапией используется в проспективном рандомизированном исследовании FOxTROT. В нем уже после 3 курсов ХТ по схеме FOLFOX6 был выявлен выраженный или значительный морфологический регресс опухоли у 30 % пациентов, а снижение стадии заболевания достигнуто у 20 % больных. Отдаленные результаты по выживаемости пациентов пока не представлены [26]. Интересно отметить, что аналогичные результаты по достижению лекарственного патоморфоза достигаются и при метастазах в печень при раке толстой кишки после проведенного предоперационного лечения [27]. Исследование FOxTROT демонстрирует обнадеживаю-

Распределение пациентов в зависимости от частоты лечебного патоморфоза в первичной опухоли и вида используемой программы предоперационной ХТ ( $n = 18$ )

| Предоперационная полихимиотерапия     | XELOX или FOLFOX |       |       |        |       | CAP   | схема Мейо | TEG + LV | FOLFIRI | FOLFOX + бевацизумаб |
|---------------------------------------|------------------|-------|-------|--------|-------|-------|------------|----------|---------|----------------------|
| Количество курсов                     | 2                | 3     | 4     | 6      | 7     | 3     | 4          | 2        | 8       | 2                    |
| Лечебный патоморфоз 0 баллов, $n$ (%) | 2 (11)           | 0     | 0     | 0      | 0     | 0     | 0          | 0        | 0       | 0                    |
| Лечебный патоморфоз 1 балл, $n$ (%)   | 1 (6)            | 1 (6) | 0     | 2 (11) | 1 (6) | 0     | 1 (6)      | 0        | 0       | 0                    |
| Лечебный патоморфоз 2 балла, $n$ (%)  | 3 (17)           | 1 (6) | 1 (6) | 1 (6)  | 0     | 1 (6) | 0          | 1 (6)    | 1 (6)   | 1 (6)                |
| Лечебный патоморфоз 3 балла           | 0                | 0     | 0     | 0      | 0     | 0     | 0          | 0        | 0       | 0                    |
| Лечебный патоморфоз 4 балла           | 0                | 0     | 0     | 0      | 0     | 0     | 0          | 0        | 0       | 0                    |
| Всего, $n$                            | 6                | 2     | 1     | 3      | 1     | 1     | 1          | 1        | 1       | 1                    |

Примечание. CAP – кселода в монорежиме; TEG + LV – фторафур + лейковорин.

шие результаты, позволяющие рекомендовать дальнейшее изучение данной методики.

Следует учитывать ряд возможных недостатков проведенного нами исследования. Поскольку работа носит ретроспективный характер, не представляется возможным выявить показания к проведению неoadъювантной ХТ у исследуемой группы пациентов. Также затруднителен анализ такого фактора, как перевод опухоли из неоперабельного в операбельное состояние (так как мы не можем дать оценку параметру «операбельность опухоли»). В отличие от результатов исследования FOxTROT, в нашей работе большинство пациентов (за исключением 2) имели лечебный патоморфоз I–II степени. Возможно, это было связано с неадекватностью ХТ-режима: 16 % больных получали монотерапию фторпиримидинами (без оксалиплатина), которая не дает значимого эффекта в отношении опухолей с микросателлитной нестабильностью. Соответственно, проведение ХТ в неoadъювантном режиме при таких опухолях вряд ли принесет пользу.

Отобранным в наше исследование пациентам было выполнено разное количество курсов ХТ

по различным схемам, что затрудняет анализ. Но, несмотря на это, у большинства больных в послеоперационном препарате найдены изменения, соответствующие патоморфозу II степени, что внушает оптимизм.

### Выводы

Подводя итог нашей работы, можно заключить, что проведение неoadъювантной ХТ у пациентов с раком ободочной кишки вполне оправдано. С учетом полученных данных мы пришли к выводу, что для достижения оптимального лечебного патоморфоза вполне достаточным является проведение 2–3 курсов предоперационной ХТ по схеме XELOX или FOLFOX. Комбинация фторпиримидинов с оксалиплатином более предпочтительна в сравнении с монотерапией фторпиримидинами.

Для подтверждения потенциальных преимуществ неoadъювантной ХТ необходимо проведение проспективного рандомизированного исследования в группе больных раком ободочной кишки с факторами негативного прогноза.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Landmann R.G., Weiser M.R. Surgical management of locally advanced and locally recurrent colon cancer. *Clin Colon Rectal Surg* 2005;18(3):182–9.
2. Costa S.R., Henriques A.C., Horta S.H. et al. En-bloc pancreatoduodenectomy and right hemicolectomy for treating locally advanced right colon cancer (T4): a series of five patients. *Arq Gastroenterol* 2009;46(2):151–3.
3. Henriques A.C., Waisberg J., Possendoro Kde A. En-bloc pancreaticoduodenectomy and right hemicolectomy for locally advanced right colon cancer treatment. *Rev Col Bras Cir* 2010;37(3):247–9.
4. Fahmy R.G., Dass C.R., Sun L.Q. et al. Transcription factor Egr-1 supports FGF-dependent angiogenesis during neovascularization and tumor growth. *Nat Med* 2003;9(8):1026–32.
5. Miki C., Tanaka K., Inoue Y. et al. Perioperative host-tumor inflammatory interactions: a potential trigger for disease recurrence following a curative resection for colorectal cancer. *Surg Today* 2008;38(7):579–84.
6. Pantel K., Cote R.J., Fodstad O. Detection and clinical importance of micrometastatic disease. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(13):1113–24.
7. Tanaka K., Shimada H., Miura M. et al. Metastatic tumor doubling time: most important prehepatectomy predictor of survival and nonrecurrence of hepatic colorectal cancer metastasis. *World J Surg* 2004;28(3):263–70.
8. Finlay I.G., Meek D., Brunton F., McArdle C.S. Growth rate of hepatic metastases in colorectal carcinoma. *Br J Surg* 1988;75(7):641–4.
9. van Cutsem E., Costa F. Progress in the adjuvant treatment of colon cancer. Has it influenced clinical practice? *JAMA* 2005;294(21):2758–60.
10. O'Connell M.J. Oxaliplatin or irinotecan as adjuvant therapy for colon cancer: the results are in. *J Clin Oncol* 2009;27(19):3082–4.
11. Andre T., Boni C., Navarro M. et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 2009;27(19):3109–16.
12. WHO Classification of tumors of the digestive system. By eds.: F.T. Bosman, F. Carneiro, R.H. Hruban et al. Lyon: IARC, 2010. 417 p.
13. Dworak O., Keilholz L., Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis* 1997;12(1):19–23.
14. van Gijn W., Marijnen C.A., Nagtegaal I.D. et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol* 2011;12(6):575–82.
15. Fokas E., Liersch T., Fietkau R. et al. Tumor regression grading after preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal carcinoma revisited: updated results of the CAO/ARO/AIO-94 trial. *J Clin Oncol* 2004;32(5). Published online ahead of print at [www.jco.org](http://www.jco.org).
16. Hong Y.S., Nam B.H., Kim K.P. et al. Adjuvant chemotherapy with oxaliplatin/5-fluorouracil/leucovorin (FOLFOX) versus 5-fluorouracil/leucovorin (FL) for rectal cancer patients whose postoperative yp stage 2 or 3 after preoperative chemoradiotherapy: Updated results of 3-year disease-free survival from a randomized phase II study (The ADORE). *J Clin Oncol* 2014;32:5s (suppl; abstr 3502).
17. Saltz L., Niedzwiecki D., Hollis D. et al. Irinotecan fluorouracil plus leucovorin is not superior to fluorouracil plus leucovorin alone as adjuvant treatment for stage III colon cancer: results of CALGB 89803. *J Clin Oncol* 2007;25(23):3456–61.
18. Ycou M., Raoul J.L., Douillard J.Y. et al. A phase III randomised trial of LV5FU2 + irinotecan versus LV5FU2 alone in adjuvant high-risk colon cancer (FNCLCC Accord02/FFCD9802). *Ann Oncol* 2009;20(4):674–80.
19. van Cutsem E., Labianca R., Bodoky G. et al. Randomized phase III trial comparing biweekly infusional fluorouracil/leucovorin alone or with irinotecan in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: PETACC – 3. *J Clin Oncol* 2009;27(19):3117–25.
20. de Gramont A., van Cutsem E., Tabernero J. et al. AVANT: Results from

a randomized three-arm multinational phase III study to investigate bevacizumab with either XELOX or FOLFOX4 versus FOLFOX4 alone as adjuvant treatment for colon cancer. *J Clin Oncol* 2011;29 (suppl 4; abstr 358).

21. Primrose J., Falk S., Finch-Jones M. et al. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis: the New EPOC randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15(6):601–11.

22. Nordlinger B., Sorbye H., Glimelius B. et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer

(EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(12): 1208–15.

23. Ychou M., Hohenberger W., Thezenas S. et al. A randomized phase III study comparing adjuvant 5-fluorouracil/folinic acid with FOLFIRI in patients following complete resection of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Oncol* 2009;20(12):1964–70.

24. de Gramont A., Figuer A., Seymour M. et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;18(16):2938–47.

25. Giacchetti S., Perpoint B., Zidani R. et al. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;18(1):136–47.

26. Foxtrot Collaborative Group. Feasibility of preoperative chemotherapy for locally advanced, operable colon cancer: the pilot phase of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;13(11):1152–60.

27. Chan G., Hassanain M., Chaudhury P. et al. Pathological response grade of colorectal liver metastases treated with neoadjuvant chemotherapy. *HPB (Oxford)* 2010;12(4): 277–84.

## Многоступенчатое хирургическое лечение первично-множественного синхронного рака толстой кишки у больного старческого возраста: клиническое наблюдение

М.Х. Фридман<sup>1</sup>, В.И. Гилинский<sup>1</sup>, Е.Ю. Климов<sup>1</sup>, Е.Ю. Зорина<sup>1</sup>, Г.Н. Хрыков<sup>2</sup>

<sup>1</sup>СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»; Россия, 197022, Санкт-Петербург, 2-я Березовая аллея, 3/5;

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России;  
Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. акад. Лебедева, 6

**Контакты:** Глеб Николаевич Хрыков ghrykov@mail.ru

Представлен клинический случай успешного многоступенчатого хирургического лечения пациента старческого возраста с первично-множественным синхронным раком ободочной кишки. Местно-распространенная опухоль локализовалась в восходящей ободочной кишке, еще одна — в сигмовидной кишке. Лечение проводилось в 2 этапа после оценки мультидисциплинарной командой на основании решения консилиума в составе онколога, анестезиолога, терапевта и невролога. На 1-м этапе был наложен обходной илеотрансверзоанастомоз. После проведения комплексной реабилитации в течение месяца в сочетании с предоперационной подготовкой была выполнена симультанная операция в объеме радикальной правосторонней гемиколэктомии (с резекцией передней брюшной стенки) и резекции сигмовидной кишки, а также пластика дефекта передней брюшной стенки местными тканями (2-й этап).

Этапное хирургическое лечение в сочетании с мультидисциплинарным подходом позволило выполнить радикальное удаление гигантского злокачественного новообразования толстой кишки с хорошим клиническим результатом.

**Ключевые слова:** местно-распространенный рак, ободочная кишка, хирургическое лечение, первично-множественный рак, мультидисциплинарный подход, пожилой возраст, старческий возраст, химиотерапия

DOI: 10.17650/2220-3478-2015-5-3-38-41

### Multistage surgical treatment of elderly patient with multiple colon cancer: case report

M.H. Fridman<sup>1</sup>, V.I. Gilinskiy<sup>1</sup>, E. Yu. Klimov<sup>1</sup>, E. Yu. Zorina<sup>1</sup>, G.N. Khrykov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Saint Petersburg City Clinical Oncology Dispensary; 3/5, 2<sup>nd</sup> Beryozovaya Avenue, Saint Petersburg, 197022, Russia;

<sup>2</sup>S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia; 5 Academician Lebedev St.,  
Saint Petersburg, 194044, Russia

A clinical case of successful multistage surgical treatment of elderly patient with primary synchronous colon cancer is presented. Locally advanced tumor are in ascending colon, the second tumor are in sigmoid colon. The treatment realized in two stages after assessment by multidisciplinary team based on decision of council of physicians consist of oncologist, anaesthesiologist, therapist and neurologist. First stage include an ileotransversal bypass. After the complex rehabilitation during one month in aggregate with pre-operative council of physicians second stage are simultaneous radical right hemicolectomy with abdominal wall resection and sigmoidectomy with abdominal wall defect plastic by own tissues.

Staged surgical treatment allowed to perform radical resection of the giant malignant neoplasm of the colon with good clinical result.

**Key words:** locally advanced cancer, colon, surgical treatment, primary multiple cancer, multidisciplinary approach, advanced age, elderly age, chemotherapy

### Введение

Сегодня мы живем в неуклонно стареющем обществе, а число пациентов пожилого и старческого возраста (ПСВ) продолжает расти во всем мире, в том числе и в России. По данным Всероссийской переписи населения 2010 г., в Российской Федерации проживает 31,7 млн лиц ПСВ, что составляет 22,3 % от общего числа населения. По прогнозам, в Великобритании число пожилых людей в возрасте 85 лет и старше в ближайшие 25 лет вырастет более чем в 2 раза: в 2034 г.

их число превысит 3,5 млн человек. В настоящее время в странах Запада наблюдается процесс демографического старения населения: неуклонно увеличивается доля пожилых людей в общей численности (наиболее быстро растет группа лиц старше 65 лет). Следствием этого является не только рост заболеваемости раком, но также увеличение числа пожилых онкологических больных, требующих лечения. В Европе и США более 60 % новых случаев заболевания раком и более 70 % летальных исходов вследствие онкологических забо-

леваний встречаются в возрасте 65 лет и старше [1–4]. Около 50 % пациентов с колоректальным раком (КРР) старше 70 лет, в данной возрастной группе КРР занимает 2-е место среди причин летальных исходов от онкозаболеваний [5]. Однако сравнительная выживаемость пожилых ( $\geq 65$  лет) пациентов с КРР хуже, чем в группе больных молодого возраста вследствие выявления при первичной диагностике более запущенных стадий, а также из-за того, что геронтологические больные часто получают недостаточно оптимальное лечение [6].

Несомненно, лечение возрастных пациентов усложняется наличием серьезных сопутствующих заболеваний. Доля пациентов в возрасте 80–89 лет с выраженной сопутствующей патологией за прошедшие несколько десятилетий увеличилась с 60 % в 1995–1998 гг. до 80 % в 2007–2010 гг. По данным анализа непосредственных результатов лечения 1666 больных раком толстой кишки (РТК) старше 75 лет, находившихся на лечении в нашем учреждении, уровень послеоперационных осложнений был в 2,5 раза, а послеоперационной летальности в 6 раз выше по сравнению с больными младше 75 лет [7].

Хирургическое лечение пациентов ПСВ с раком ободочной кишки сопровождается повышенной частотой осложнений, увеличением длительности пребывания в стационаре и более высоким уровнем 30-дневной летальности по сравнению с результатами лечения лиц младше 60 лет [8].

Очевидно, что в связи с увеличением числа онкологических пациентов ПСВ возникают непростые вопросы перед планированием их лечения. В данной статье авторами представлен успешный опыт нетривиального подхода к хирургическому лечению пациента старческого возраста с первично-множественным синхронным РТК.

### Клиническое наблюдение

**Пациент К.,** 80 лет, впервые обратился в СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» в январе 2014 г. с жалобами на наличие большой неподвижной опухоли в правой подвздошной области, выраженную слабость, астению, боль в проекции новообразования, снижение работоспособности.

**Из анамнеза.** В мае 2013 г. обратился в поликлинику по месту жительства с жалобами на наличие болезненного образования в правой подвздошной области, покраснения кожи над ним, лихорадку. В амбулаторных условиях пациенту было проведено лечение: вскрытие и дренирование абсцесса в правой подвздошной области, проведена стандартная консервативная терапия. Дополнительное обследование не проводили.

В декабре 2013 г. обследовался в одном из диагностических центров г. Санкт-Петербурга. При фиброколоноскопии в восходящей ободочной кишке обнаружена стенозирующая, бугристая опухоль; в дистальном отделе

сигмовидной кишки выявлена блюдцеобразная опухоль диаметром 2,5 см. При рентгенографии органов грудной клетки, электрокардиографии отмечены возрастные изменения. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости показало, что опухоль правой половины ободочной кишки, протяженностью 7 см, исходит из слепой кишки и поражает большую часть восходящей ободочной кишки с вращением в переднюю брюшную стенку, паранефральную клетчатку. Отдаленных метастазов не выявлено.

При поступлении в стационар состояние пациента стабильное, средней степени тяжести, осложненное выраженным токсико-анемическим синдромом, анемией тяжелой степени, болевым синдромом II степени, субкомпенсированным стенозом восходящего отдела ободочной кишки. Температура тела колеблется в пределах  $37,5$ – $37,9$  °C. Соматический статус ECOG 2.

Лабораторные показатели: уровень общего белка – 50 г/л, альбумин – 30 г/л, содержание лейкоцитов –  $14,8 \times 10^9$ /л, сдвиг лейкоцитарной формулы влево до 8, уровень гемоглобина – 88 г/л, эритроциты –  $3,1 \times 10^{12}$ /л.

Был установлен предварительный диагноз: первично-множественный синхронный рак: 1) рак восходящего отдела слепой кишки cT4NxM0; 2) рак сигмовидной кишки cT1NxM0. Сопутствующие патологии: ишемическая болезнь сердца, атеросклеротический кардиосклероз, гипертоническая болезнь II степени, артериальная гипертензия II степени, 4-я группа риска сердечно-сосудистых осложнений, цереброваскулярная болезнь, дисциркуляторная энцефалопатия II степени.

При планировании лечения консилиумом в составе онколога, анестезиолога, терапевта и невролога была выбрана следующая тактика лечения после проведения комплексной инфузионной предоперационной подготовки:

- на 1-м этапе выполнить наложение обходного илеотрансверзоанастомоза с сохранением последнего в дальнейшем;
- на 2-м этапе – радикальное хирургическое лечение в объеме симультанной операции: правосторонней гемиколэктомии с резекцией передней брюшной стенки и внутрибрюшной резекцией сигмовидной кишки.

Первый этап лечения позволил значительно улучшить общее состояние пациента на фоне проводимой коррекции, противовоспалительной, антибактериальной терапии. Уровень общего белка крови возрос до 65 г/л, альбумина – до 38 г/л; удалось скорректировать анемию (уровень гемоглобина возрос до 150 г/л, эритроцитов – до  $4,5 \times 10^{12}$ /л), повысить трофологический статус на фоне нормализации питания (сочетание парентерального питания 3-компонентными питательными смесями в первые 2 сут после 1-го этапа хирургического лечения с ранним энтеральным питанием методом сипинга гиперкалорическими питательными смесями и последующим расширением до диетического стола № 5).

Выраженное улучшение соматического статуса до ECOG 1, отсутствие гипертермии, нормализация лабораторных показателей позволили повысить функциональ-

ную операбельность больного и выполнить 2-й, более травматичный и расширенный этап хирургического лечения.

Ревизия органов брюшной полости показала, что петли тонкой кишки умеренно раздуты, перистальтика кишечника вялая, серозная оболочка блестящая, в восходящей ободочной кишке определяется большая бугристая опухоль, врастающая в переднюю брюшную стенку, паранефральную клетчатку. Имеются единичные увеличенные регионарные лимфатические узлы. В сигмовидной кишке пальпируется инфильтративно-язвенная опухоль размером  $1,5 \times 1,5$  см. Отдаленных метастазов не выявлено. Согласно плану лечения, выполняли не просто симптоматическую операцию, а 1-й этап перед радикальным вмешательством: назогастроинтестинальную интубацию и наложение илеотрансверзоанастомоза с таким расчетом, чтобы при повторной операции были возможны радикальное удаление правого фланга толстой кишки и внутрибрюшная резекция сигмовидной кишки с сохранением ранее наложенного анастомоза. На 14-е сутки после операции с явным улучшением пациент был выписан с рекомендациями проведения реабилитационного периода.

Через 1 мес больной был госпитализирован повторно. После предоперационной подготовки выполнили симультанную комбинированную правостороннюю гемиколэктомию с резекцией передней брюшной стенки, внутрибрюшную резекцию сигмовидной кишки, пластику дефекта передней брюшной стенки местными тканями. На 15-е сутки после операции пациент был выписан в удовлетворительном состоянии.

Послеоперационное гистологическое заключение: низкодифференцированная аденокарцинома всех слоев стенки слепой кишки с инвазией в клетчатку и мышцы брюшной стенки. Метастазы в 9 из 11 лимфатических узлов; высокодифференцированная аденокарцинома с инвазией в мышечный слой стенки сигмовидной кишки. Края резекции без опухолевого роста.

В послеоперационном периоде больной был консультирован химиотерапевтом. С учетом выраженной со-

путствующей патологии и возраста проведение адъювантной химиотерапии признано нецелесообразным. Состояние пациента через 3 мес удовлетворительное, масса тела увеличилась на 2 кг, клинико-инструментальных данных, подтверждающих прогрессирование заболевания, не выявлено.

### Заключение

Известно, что пациенты ПСВ, страдающие КРР, практически не представлены в рандомизированных исследованиях. Большинство больных ПСВ со II и III стадиями КРР получают только хирургическое лечение, хотя небольшая доля пациентов со II стадией может получить значимые преимущества от назначения им адъювантной химиотерапии, а у больных с III стадией она должна входить в обязательный стандарт.

При получении одинакового адекватного лечения уровень выживаемости пожилых онкологических больных и лиц молодого возраста сопоставим. Однако геронтологические пациенты вследствие физической и ментальной слабости, а также в связи с наличием множественных сопутствующих заболеваний и возрастных расстройств жизнедеятельности органов, которые в случае направления их на операцию и/или химиотерапевтическое лечение могут создать трудности при терапии, реже направляются к специалисту с необходимым для принятия правильного решения объемом знаний.

Тщательная оценка состояния пациента ПСВ и мультимодальный подход в стратегии лечения позволили выполнить в условиях специализированного лечебного учреждения радикальную симультанную операцию с успешным исходом. Это свидетельствует о необходимости дальнейшего развития и улучшения результатов лечения данной тяжелой категории больных с обеспечением высокого уровня социальной реабилитации и качества жизни.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Рак у пожилых. Под ред. В.Н. Анисимова, К.П. Хавинсона, В.М. Моисеенко. СПб.: Изд-во Н-Л, 2004. 336 с. [Cancer of elderly patients. By eds.: V.N. Anisimov, K.P. Khavinson, V.M. Moiseenko. Saint Petersburg: Izd-vo N-L, 2004. 336 p. (In Russ.)].
2. Маркарян Д.Р., Никода В.В., Царьков П.В. Мультидисциплинарный подход в периоперационном ведении больных колоректальным раком в старческом возрасте (обзор литературы). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2011;21(1):50–6. [Markariyan D.R., Nikoda V.V., Tsarkov P.V. Multidisciplinary approach in the perioperative management of elderly patients with colorectal cancer (literature review). Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology 2011;21(1):50–6. (In Russ.)].
3. Мартынюк В.В., Пресняков В.Н., Сулейман Т.А. Хирургическое лечение рака прямой кишки у больных пожилого и старческого возраста. Вестник хирургии им. И.И. Грекова 2000;6:28–30. [Martynyuk V.V., Presnyakov V.N., Suleyman T.A. Surgical treatment of cancer of the rectum of elderly and old patients. Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova = I.I. Grekov Surgery Herald 2000;6:28–30. (In Russ.)].
4. Aapro M.S., Kohne C.H., Cohen H.J., Extermann M. Never too old? Age should not be a barrier to enrollment in cancer clinical trials. Oncologist 2005;10(3):198–204.
5. Folprecht G., Cunningham D., Ross P. et al. Efficacy of 5-fluorouracil-based chemotherapy in elderly patients with metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of clinical trials. Ann Oncol 2004;15(4):1330–8.

6. Манихас Г.М., Хрыков Г.Н., Ханевич М.Д., Фридман М.Х. Клинические рекомендации по лечению колоректального рака у больных пожилого и старческого возраста. Успехи геронтологии 2013;26(3):458–68. [Manikhas G.M., Khrykov G.N., Khanevich M.D., Fridman M.Kh. Clinical recommendations for treatment of colorectal cancer of elderly and old patients. Uspekhi gerontologii =

Progress of Gerontology 2013;26(3):458–68. (In Russ.)].

7. Манихас Г.М., Фридман М.Х., Ханевич М.Д. и др. Непосредственные результаты лечения рака желудка и толстой кишки у больных старческого возраста. Мат-лы VIII съезда онкологов России. 11–13 сентября 2013 г. В 3 т. Т. 3. СПб., 2013. С. 959. [Manikhas G.M., Fridman M.Kh., Khanevich M.D. et al. Direct

results of treatment of the stomach cancer and cancer of the colon of old patients.

Materials of the VIII assembly of oncologists of Russia. September, 11–13, 2013. In 3 volumes. Vol. 3. Saint Petersburg, 2013. P. 959. (In Russ.)].

8. Turrentine F.E., Wang H., Simpson V.B., Jones R.S. Surgical risk factors, morbidity and mortality in elderly patients. J Am Coll Surg 2006;203(6):865–77.

## Успешный опыт комплексного лечения больных местно-распространенным и метастатическим раком (аденокарциномой) анального канала: клинические наблюдения

Ю.А. Барсуков, В.А. Алиев, Д.В. Кузьмичёв, И.Ш. Татаев, Ж.М. Мадьяров,  
Ю.Ю. Ковалёва, А.И. Овчинникова, И.Н. Дурдыклычев

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Вячеслав Афандиевич Алиев afandi@inbox.ru

Аденокарцинома анального канала — редкое онкологическое заболевание. Существует немного публикаций, посвященных только данной проблеме, так как обычно пациентов с этой нозологией объединяют с группами больных раком нижнеампулярного отдела прямой кишки (несмотря на различия в природе этих заболеваний).

В данной статье представлено 2 клинических наблюдения комплексного многоэтапного лечения местно-распространенного и диссеминированного рака (аденокарциномы) анального канала. Нами показана целесообразность совокупного подхода в диагностике данного редкого заболевания. Продемонстрирован успешный опыт лечения больных местно-распространенным и диссеминированным раком анального канала. Использованы нестандартные лечебные подходы и клинические решения.

Ключевым методом диагностики локального распространения заболевания в обоих случаях была магнитно-резонансная томография. В рамках химиолучевой терапии были использованы радиосенсибилизаторы различного механизма действия, у больной с метастатической формой заболевания было отдано предпочтение органосохранному хирургическому лечению в целях поддержания качества жизни.

В статье представлен краткий литературный обзор современных методов диагностики и лечения данного заболевания. Несмотря на отсутствие единых стандартов, большинство авторов придерживаются мнения о том, что лечение следует начинать с пролонгированных курсов химиолучевой терапии (с последующим хирургическим вмешательством). Лечение пациентов с диссеминированными формами заболевания строго индивидуально и требует особого подхода с учетом качества жизни и прогноза больного.

**Ключевые слова:** аденокарцинома анального канала, местно-распространенный рак, диссеминированный рак, комплексное лечение, химиолучевая терапия, локальная гипертермия, радиосенсибилизаторы, метронидазол

DOI: 10.17650/2220-3478-2015-5-3-42-50

### Successful experience in combination treatment for locally advanced and metastatic cancer (adenocarcinoma) of the anal canal: clinical cases

Yu.A. Barsukov, V.A. Aliev, D.V. Kuzmichev, I.Sh. Tataev, Zh.M. Mad'yarov,  
Yu.Yu. Kovaleva, A.I. Ovchinnikova, I.N. Durdyklychev

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

Adenocarcinoma of the anal canal is a rare cancer. There are a few publications dedicated to this problem only, since patients with this nosological entity are combined with groups of those with lower ampullary cancer of the rectum (despite differences in the nature of these diseases).

This paper describes 2 clinical cases of multistep combination treatment for locally advanced and disseminated cancer (adenocarcinoma) of the anal canal. It shows that it is appropriate to apply an aggregate approach to diagnosing this rare disease. Successful experience in treating patients with locally advanced and disseminated cancer of the anal canal is demonstrated. Nonstandard therapeutic approaches and clinical decisions are used.

Magnetic resonance imaging was a key technique to diagnose local disease advance in both cases. Radiation sensitizers with different mechanisms of action were used during chemotherapy; preference was given to organ-sparing surgical treatment in the patient with metastatic cancer to maintain quality of life.

The paper gives a concise literature review of current methods for the diagnosis and treatment of this disease. Despite the fact that there are no uniform standards, most authors adhere to the opinion that treatment should be started with prolonged chemoradiation therapy cycles followed by surgery. The treatment of patients with the disseminated forms of the disease is strictly individual and calls for a special approach, by taking into account of quality of life and prognosis in a patient.

**Key words:** adenocarcinoma of the anal canal, locally advanced cancer, disseminated cancer, combination therapy, chemoradiation therapy, local hyperthermia, radiation sensitizers, metronidazole

### Введение

Аденокарцинома анального канала является редкой злокачественной опухолью. Ввиду небольшого числа пациентов с этой патологией и/или гетерогенных протоколов лечения данные в отношении стандартной тактики ведения и результатов выживаемости весьма ограничены [1].

Сообщения об аденокарциномах аноректальной зоны в зарубежной и отечественной литературе крайне немногочисленны. По данным различных авторов, доля заболеваемости этой патологией составляет 5–10 % в структуре новообразований аноректальной зоны и 1,5 % в структуре опухолей желудочно-кишечного тракта [1–6]. Стадирование аденокарциномы анального канала проводится по системе TNM (2010) [5].

Анальный канал, как известно, выстлан в основном плоскоклеточным эпителием, и природа возникновения железистого рака здесь, на первый взгляд, не совсем ясна. Однако причины происхождения аденокарцином в аноректальной зоне становятся понятными, если вспомнить его анатомическое строение, эмбрио- и гистогенез. Морфологический субстрат, из которого могут возникнуть железистые опухоли, существует в виде анальных желез, островков цилиндроклеточного эпителия в анальной переходной зоне и апокринных желез в перианальной области [6].

По данным Всемирной организации здравоохранения, выделяют 3 типа аденокарцином анального канала: первый может возникнуть из слизистой оболочки переходной зоны в верхней части канала, второй — из анальных желез, третий тип может развиваться при малигнизации хронических свищей [7].

Аденокарцинома анального канала отличается крайне агрессивным течением и высоким риском метастазирования. Основным методом ее лечения остается хирургический, а именно — выполнение брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки [8], при этом отдаленные результаты остаются неудовлетворительными.

В 1970 г. N. D. Nigro и соавт. на примере плоскоклеточного рака анального канала показали, что добавление неoadъювантной химиолучевой терапии (ХЛТ): лучевая терапия (ЛТ) с разовой очаговой дозой (РОД) 2 Гр до суммарной очаговой дозы (СОД) 30 Гр на фоне химиотерапии (ХТ) 5-фторурацилом и митомином-С) улучшает отдаленные результаты лечения по сравнению с выполнением только хирургического вмешательства [9].

Таким образом, в связи с отсутствием стандартов лечения рака аноректальной зоны и неудовлетворительными результатами только лишь хирургического метода, изучение и разработка комбинированных и комплексных программ лечения является актуальной.

В целях улучшения результатов локального лечения в отделении проктологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина разработана программа комплексной терапии при адено-

карциноме анального канала. Методика включает предоперационный курс ЛТ с РОД 4 Гр до СОД 40 Гр с использованием радиомодификаторов: локальной сверхвысокочастотной (СВЧ) гипертермии на 8, 10, 15-й и 17-й дни облучения и внутривидеальным введением полимерной композиции с добавлением электронно-акцепторного соединения метронидазола 10 гр/м<sup>2</sup> (в виде геля, 2 раза). Вместе с ЛТ рекомендуется применять модифицированную схему полихимиотерапии (ПХТ) XELOX: капецитабин в дозе 1700 мг/м<sup>2</sup>/сут (во все дни облучения в 2 приема), оксалиплатин в дозе 50 мг/м<sup>2</sup> (1 раз в неделю).

### Клиническое наблюдение 1

**Пациентка Ч., 58 лет, обратилась в РОНЦ им. Н.Н. Блохина с жалобами на боли в перианальной области, примесь слизи и крови в кале, болевой синдром и нарушение стула.**

**Из анамнеза:** в августе 2011 г. пациентка впервые обнаружила вышеуказанные жалобы; потеря массы тела — 10 кг в течение 6 мес. В РОНЦ им. Н.Н. Блохина больной было выполнено комплексное обследование: ректоскопическое исследование, ректороманоскопия, тотальная колоноскопия, гистологическое, цитологическое и иммуногистохимическое (ИГХ) исследования, ирригоскопия, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и малого таза, включая трансвагинальное УЗИ, компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости, грудной полости и малого таза с внутривенным контрастированием, магнитно-резонансная томография (МРТ) с диффузионно-взвешенными изображениями (diffusion weighted imaging, DWI) органов малого таза, исследование маркеров крови раково-эмбрионального антигена (РЭА), СА19-9.

**По результатам обследования установлен диагноз:** аденокарцинома анального канала T4NxM0.

**Локальный статус при поступлении:** в перианальной области на коже визуализируется экзофитное опухолевидное образование, размером 3 × 3 × 2 см, плотной консистенции, без признаков кровотечения (рис. 1).



**Рис. 1.** Пациентка Ч.: вид перианальной области с экзофитным комбинированным (нижний полюс опухоли) до ХЛТ

По данным ректовагинального исследования: весь анальный канал замещен неподвижной опухолью, циркулярно охватывающей всю стенку кишки и суживающей ее просвет. Весь объем малого таза занимает опухолевый конгломерат размером  $10 \times 12$  см, хрящевой плотности, прорастающий заднюю стенку матки и влагалища, стенозирующий просвет последнего. Опухоль прорастает влагалище на участке размером  $1,3 \times 0,6$  см в области преддверия. В паховой области пальпируются увеличенные лимфатические узлы (ЛУ) до  $2,3 \times 1,2$  см справа и  $1,3 \times 1,3$  см слева. Выполнена пункция ЛУ. Цитологически обнаружены лимфоидные элементы клеток и детрит, опухолевые клетки отсутствуют.

По данным колоноскопии: анальный канал стенозирован до 0,5 см, провести исследование не представляется возможным.

По данным КТ органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза с внутривенным контрастированием, МРТ малого таза, в том числе в режиме DWI, УЗИ органов малого таза: от перианальной области с распространением проксимально на прямую кишку определяется массивная многоузловая опухоль неправильной формы размером  $10,5 \times 12,5$  см, исходящая из дистальных отделов прямой кишки/анального канала, протяженностью 10,5 см; толщина поражения стенки прямой кишки — до 4 см. Образование циркулярно охватывает стенку прямой кишки, анальный канал. Наружный и внутренний сфинктеры не дифференцируются. Опухоль распространяется во влагалищно-прямокишечное пространство с деформацией и циркулярным вращением во влагалище, инфильтрирует паравезикальную клетчатку, мышцы мочеполовой диафрагмы (рис. 2). Отмечается утолщение задней стенки мочевого пузыря и устья правого мочеточника, опухолевая инфильтрация структур маловероят-

на. Матка с четкими ровными контурами, смещена влево, структура миометрия гомогенна, шейка матки по левой стенке несколько неоднородна. Яичники размером до 2,3 см с единичными участками пониженной эхогенности. Параректальная клетчатка инфильтрирована, определяются ЛУ размером 0,8–0,9 см, вдоль внутренних подвздошных артерий — мелкие ЛУ до 0,8 см. Ректосигмоидный отдел без явной патологии. Отдаленных метастазов не выявлено.

По данным внутривенной урографии: уродинамика не нарушена, мочеточники проходимы на всем протяжении.

Гистологическое заключение (опухоль анального канала): фрагмент соединительной ткани из края изъязвления, покрытый многослойным эпителием, с разрастанием образования преимущественно криброзного строения, вероятнее всего, аденогенного.

Цитологическое заключение (мазки из опухоли анального канала): аденокарцинома. В связи с этим выполнено ИГХ-исследование: представленные клетки опухоли анального канала экспрессируют маркеры CK7, CK20, MUC5AC, экспрессия остальных маркеров отрицательная. Иммунофенотип аденогенного рака. Маркеры крови: РЭА — 5,3 нг/мл, SCC — 1,3 нг/мл, CA125 — 20,3 Ед/мл, CA19-9 — 74,8 Ед/мл.

**Заключение:** аденокарцинома анального канала.

При обсуждении состояния пациентки мультидисциплинарной группой было решено провести на первом этапе термолучевую терапию на первичную опухоль и паховые ЛУ по программе, разработанной в РОНЦ им. Н.Н. Блохина [10].

С 18.05.2012 по 13.06.2012 была проведена дистанционная ЛТ на первичную опухоль и зону регионарного метастазирования (экстрафасциальные и паховые ЛУ) на линейном ускорителе «Clinac»: конформное облучение РОД 4 Гр с энергией излучения (фотоны 6 МэВ) 3 раза в неделю до СОД 40 Гр. Лечение выполняли с применением 2 радиомодификаторов: локальной ультравысокочастотной гипертермии (5 сеансов) и двукратного введения комбинированной смеси с метронидазолом  $10 \text{ г/м}^2$  (разовая доза 18 г, суммарная доза 36 г (рис. 3)).

ЛТ проводилась на фоне ПХТ по схеме XELOX: капецитабин (тутабин)  $850 \text{ мг/м}^2$  2 раза в день ( $3000 \text{ мг/сут}$ , суммарная доза — 66 000 мг), оксалиплатин (элоксатин)  $50 \text{ мг/м}^2$  1 раз в неделю (суммарная доза — 300 мг).

После проведенного лечения наблюдалась выраженная положительная динамика. Локальный статус через 7 нед после ХЛТ: при ректовагинальном осмотре в перианальной области экзофитное образование на коже не определяется (рис. 4).

В анальном канале определяется остаточная мобильная опухоль, расположенная по передней полуокружности кишки и не суживающая ее просвет. При ректовагинальном исследовании определяется остаточная опухоль размером  $5 \times 6 \times 5$  см, прорастающая среднюю и нижнюю трети задней стенки влагалища, влагалище сужено, шейка осмотру не подлежит.



Рис. 2. Пациентка Ч.: МРТ до лечения

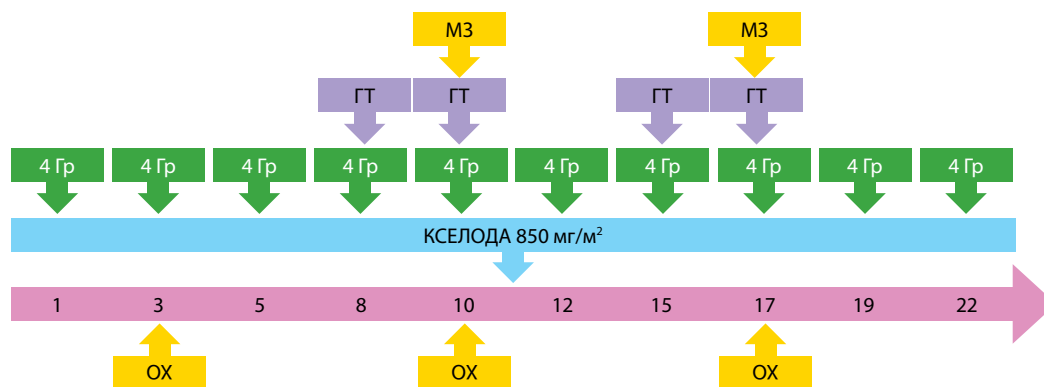


Рис. 3. Схема лечения пациентки Ч.: МЗ — метронидазол; ГТ — гормональная терапия; ОХ — оксалиплатин



Рис. 4. Пациентка Ч.: вид перианальной области через 7 нед после ХЛТ — отсутствие экзофитного компонента опухоли

По данным колоноскопии, УЗИ, КТ и МРТ малого таза с DWI: в нижне- и среднеампулярном отделах прямой кишки определяется инфильтративная опухоль с фибринозным налетом протяженностью до 5 см, нижняя ее граница отступает на 4 см от края ануса. Отмечается уменьшение размера опухоли с  $10,5 \times 12,5$  до  $3,5 \times 3,8$  см, распространение на заднюю стенку влагалища, однако в структуре опухоли появился кистозный компонент. Стенки среднего и верхнего отделов прямой кишки утолщены до 0,5–0,7 см (ранее — до 4 см). ЛУ параректальной клетчатки уменьшились с 0,8 до 0,3 см в диаметре, также уменьшились паховые ЛУ с признаками жировой дистрофии. По ходу подвздошных сосудов ЛУ не визуализируются (рис. 5).

На втором этапе лечения, через 9 нед после ХЛТ, проведено хирургическое лечение в объеме брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки с парааортальной лимфодиссекцией, экстирпации матки с придатками и резекции задней стенки влагалища (рис. 6, 7).

По данным морфологического исследования операционного материала (кожа перианальной области шириной 4 см, анальный канал, прямая кишка с параректальной клетчаткой и частью сигмовидной кишки длиной 33 см,

задняя стенка влагалища длиной 8 см и матка с придатками в едином блоке): на расстоянии 4,5 см от края ануса имеется изъязвленная опухоль, циркулярно охватывающая стенку кишки на протяжении 4 см. Опухоль анального канала прорастает мышечный слой, врастает в клетчатку и стенку влагалища. В удаленном препарате наблюдается разрастание муцинозной аденокарциномы, представленной преимущественно бесклеточной слизью с признаками лечебного патоморфоза II степени (по Г.А. Лавниковой (1976) и О. Dworak (1997)). Достоверных признаков сосудистой инвазии не обнаружено. Края резекции препарата без элементов опухолевого роста. В 13 исследованных ЛУ выявлен синусный гистиоцитоз, фолликулярная гиперплазия. Эндометрий атрофичный. Строение шейки матки без особенностей. Маточные трубы с фиброзом ворсин. В яичниках обнаружены фиброзные тела, склероз коркового слоя.

Таким образом, после комплексного лечения больной был выставлен диагноз: аденокарцинома анального канала урT4N0M0 II стадии.

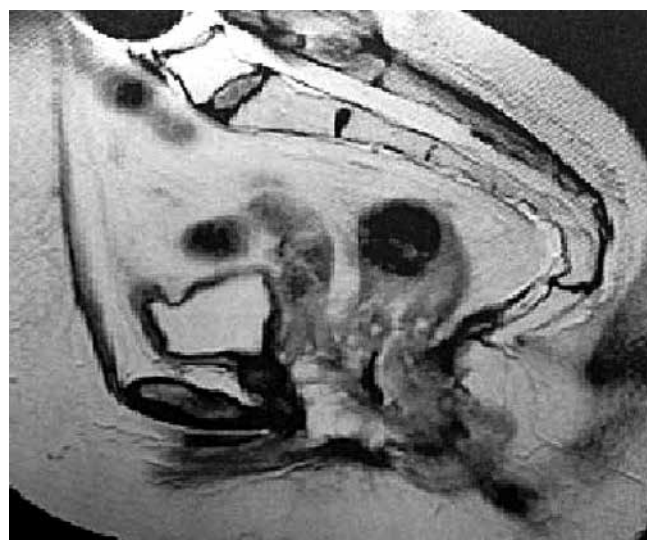


Рис. 5. Пациентка Ч.: сагиттальный срез МРТ малого таза: значительное уменьшение опухоли и появление кистозного компонента в опухоли через 7 нед после ХЛТ

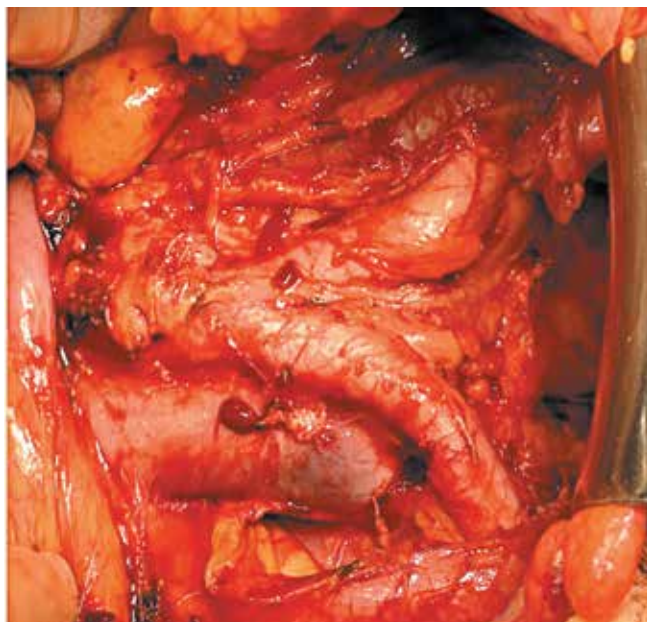


Рис. 6. Пациентка Ч.: вид раны после парааортальной лимфодиссекции



Рис. 7. Пациентка Ч.: удаленный препарат

Колостома в левой мезогастральной области функционирует. Рана передней брюшной стенки зажила первичным натяжением.

Послеоперационная промежностная рана зажила вторичным натяжением в связи с инфекционным осложнением (нагноение): пациентке проводились saniрующие перевязки. Других осложнений не было.

Промежностная рана размером  $20 \times 18 \times 15$  см уменьшилась до  $4 \times 4 \times 3$  см через 5 мес после операции (рис. 8).

По рекомендации химиотерапевта через 1 мес после операции была проведена адъювантная ПХТ по стандартной схеме XELOX в течение 6 мес.

Пациентка 1 раз в год проходит контрольное обследование (последнее — в феврале 2015 г., через 28 мес после операции): данных о рецидиве и отдаленных метастазах не выявлено.

## Клиническое наблюдение 2

**Пациентка Б.**, 56 лет, обратилась в РОНЦ им. Н.Н. Блохина с жалобами на боль в анусе и нижних отделах живота, слабость.

Из анамнеза: считает себя больной с ноября 2011 г., когда отметила кровь в кале, лечилась самостоятельно — без эффекта. В августе 2012 г. по поводу сохраняющихся симптомов обратилась к проктологу по месту жительства, который диагностировал трещину анального канала. Выполнено иссечение трещины. При гистологическом исследовании операционного материала выявлены клетки аденокарциномы. Больной было предложено оперативное лечение в объеме экстирпации прямой кишки, от которой пациентка отказалась и обратилась в РОНЦ им. Н.Н. Блохина для дообследования.

После обследования, включающего пальцевое исследование, ректороманоскопию, колоноскопию, гистоло-

гическое исследование (из опухоли прямой кишки) и цитологическое исследование (из очага печени), УЗИ и КТ органов грудной клетки брюшной полости, ирригоскопию, исследование маркеров крови РЭА и СА19-9, установлен диагноз: аденокарцинома анального канала, метастазы в печень, с T2N0M1a IVA стадии.

По данным пальцевого исследования и ретроманоскопии: на 6 ч условного циферблата в анальном канале определяется изъязвленный участок слизистой оболочки размером  $3 \times 1$  см, распространяющийся на всю длину анального канала, умеренно болезненный.

По данным колоноскопии: в анальном канале на задней стенке определяется инфильтративная опухоль, занимающая 1/3 окружности ануса, и линейной формы рубец без перифокального воспаления. Слизистая оболочка в этой области при инструментальном исследовании эластичная (рис. 9).



Рис. 8. Пациентка Ч.: вид послеоперационной раны через 5 мес



Рис. 9. Пациентка Б.: вид просвета прямой кишки при колоноскопии (опухоль «распластана» на нижней стенке справа, продольный послеоперационный рубец на нижней стенке слева)

*Гистологическое исследование: фрагмент слизистой толстой кишки с разрастаниями умеренно дифференцированной аденокарциномы.*

*По данным ИГХ-исследования: представленные клетки опухоли анального канала экспрессируют MUC5AC, CK20, CK7. Экспрессия остальных маркеров отрицательная. Иммунофенотип аденогенного рака.*

**Заключение:** аденокарцинома анального канала.

*По данным УЗИ органов брюшной полости и малого таза: паренхима печени с признаками дистрофических изменений, на этом фоне в правой доле печени в области 8-го сегмента (S) определяется очаговое образование пониженной интенсивности размером  $3,0 \times 2,6 \times 3,9$  см.*

*Выполнена биопсия из очага печени под ультразвуковым контролем. Цитологическое исследование: низкодифференцированная метастатическая аденокарцинома толстой кишки.*

*По данным КТ органов брюшной полости и малого таза: в печени структура паренхимы неоднородная за счет наличия 2 очагов: на границе S5 и S8 узел размером  $2,2 \times 2,9$  см, S2 —  $2,9 \times 0,9$  см (рис. 10, 11).*

*По результатам ирригоскопии: стенки прямой кишки эластичны на всем протяжении, без дефектов наполнения и ригидных участков.*

*Маркеры крови: РЭА —  $5,35$  нг/л СА19-9 —  $86,63$  Ед/мл, альфа-фетопротейн —  $2,29$  МЕ/мл.*

*На обсуждении мультидисциплинарной группой с учетом отсутствия кишечной непроходимости и кровотечения из опухоли пациентке было решено провести комплексное лечение.*

*На первом этапе с 14.11.2012 по 20.11.2012 проводилась дистанционная ЛТ на первичную опухоль и зону регионарного метастазирования (экстрафасциальные и паховые ЛУ) на линейном ускорителе «Clinac»: конформное облучение РОД 5 Гр с энергией излучения (фотоны 6 МэВ) ежедневно до СОД 25 Гр. Лечение проводилось на фоне ПХТ по схеме FOLFOX6 с применением 2 радиомодифи-*

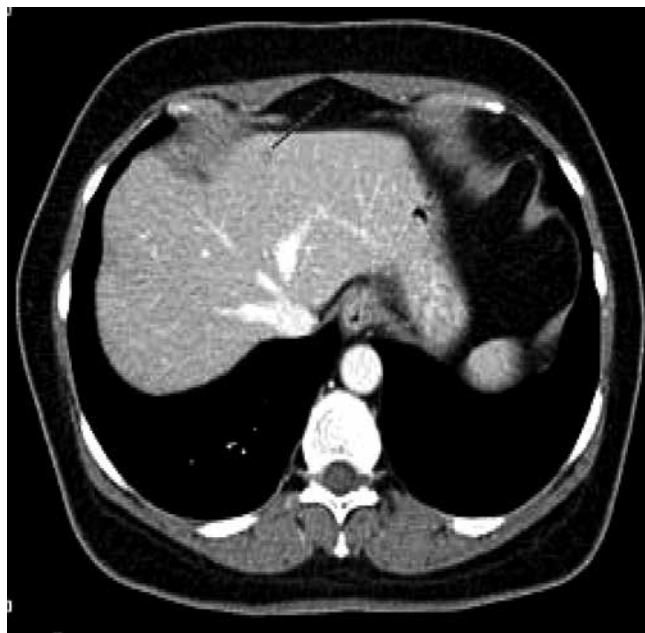


Рис. 10. Пациентка Б.: срез КТ печени с контрастированием (метастазы в S2)



Рис. 11. Пациентка Б.: срез КТ печени с контрастированием (на границе S5 и S8)

*каторов: локальной сверхвысокочастотной гипертермии (3 сеанса ежедневно) и двукратного внутриметастатического введения комбинированной смеси с метронидазолом  $10$  г/м<sup>2</sup> (разовая доза —  $18$  г, суммарная доза —  $36$  г на 3-й и 5-й дни) (рис. 12).*

*После ЛТ проведено еще 3 курса системной ПХТ по схеме FOLFOX6. На фоне проведения термо-ХЛТ токсичность не наблюдалась. После проведенного лечения наблюдалась выраженная положительная динамика. Локальный статус через 12 нед после ХЛТ: живот*

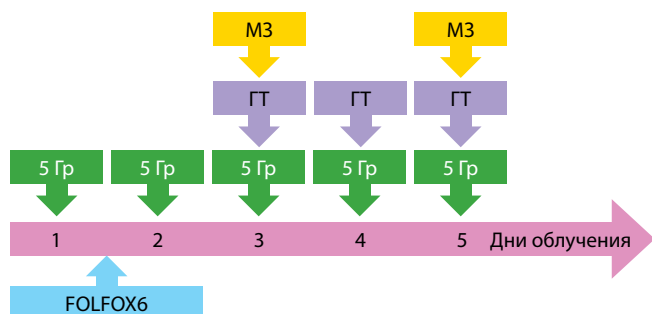


Рис. 12. Схема лечения пациентки Б.: МЗ — метронидазол; ГТ — гормональная терапия

не вздут, мягкий, безболезненный при пальпации во всех отделах. Опухолевое образование через переднюю брюшную стенку не пальпируется. Печень не увеличена, при пальпации безболезненная. Периферические ЛУ не увеличены.

По данным пальцевого исследования и ректороманоскопии: на 6 ч условного циферблата в анальном канале определяется уплотнение размером  $0,3 \times 0,8$  см — зона остаточной опухоли. Цитологическое исследование мазка: эпителий слизистой оболочки с участком лимфоидной инфильтрации.

По данным колоноскопии: в анальном канале по задней стенке определяется линейной формы рубец без перифокального воспаления. Слизистая при инструментальной пальпации эластичная.

По данным ирригоскопии: стенки прямой кишки и анального канала эластичны на всем протяжении, без дефектов наполнения и ригидных участков (рис. 13).

По данным КТ органов брюшной полости и малого таза: отмечается уменьшение размеров очагов в печени. В поддиафрагмальных отделах левой доли S2 — с  $0,7$  до  $0,3$  см, в правой, на границе S5 и S8 (верифицированный) — с  $2,9 \times 2,3$  до  $2,6 \times 1,8$  см (рис. 14, 15).

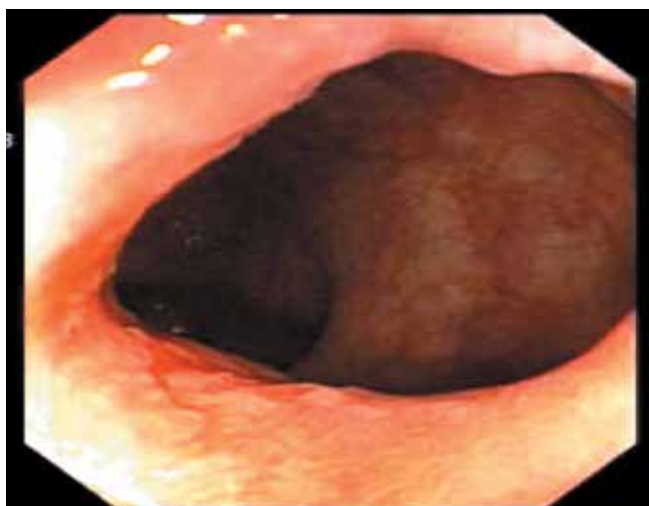


Рис. 13. Пациентка Б.: вид просвета прямой кишки при колоноскопии (опухолевый компонент не визуализируется, определяется участок фиброза на левой стенке в области продольного послеоперационного рубца)



Рис. 14. Пациентка Б.: срез КТ органов брюшной полости (выраженное уменьшение очагов печени S2 с  $0,7$  до  $0,3$  см)



Рис. 15. Пациентка Б.: срез КТ органов брюшной полости (выраженное уменьшение очагов печени на границе S5 и S8 (верифицированный) с  $2,9 \times 2,3$  до  $2,6 \times 1,8$  см)

Уровень маркеров крови после комбинированного лечения снизился: РЭА — с  $5,35$  до  $3,68$  нг/мл; СА19-9 — с  $86,63$  до  $41,90$  Ед/мл.

Через 14 нед после ХЛТ (22.02.2013) на втором этапе лечения, учитывая значительное уменьшение объема опухолевого компонента анального канала, уменьшение метастатических очагов печени, отсутствие новых отдаленных метастазов, стадию процесса, проведено оперативное лечение. При ревизии органов брюшной полости лапаротомическим доступом в S7 правой доли печени выявлен метастаз до  $3,0$  см в диаметре. По результатам интраоперационного УЗИ печени других ме-

тастатических очагов не обнаружено. Забрюшинные ЛУ не увеличены. Выполнена анатомическая резекция S6 и S7 печени, трансанальная резекция прямой кишки с гемисфинктерэктомией.

По данным гистологического заключения послеоперационного материала: фрагмент кишки  $4,0 \times 2,5 \times 1,5$  см, на расстоянии 1,5 см от одного и 6 мм от другого имеется изъязвление  $2,5 \times 15,0$  см глубиной до 5 мм. Стенка прямой кишки с обширными полями склероза, в области изъязвления эпителиальная выстилка частично отсутствует, на некотором протяжении представлена многослойным плоским неороговевающим эпителием с участками атрофии, цилиндрическим эпителием. Морфологическая картина соответствует полному лечебному патоморфозу IV степени (по Г.А. Лавниковой и О. Dworak). Края резекции кишки без опухолевых элементов. Фрагмент паренхимы печени  $20 \times 7 \times 3$  см, по линии резекции (R1) выявлена опухоль размером  $1,8 \times 2,0 \times 2,0$  см с разрастанием аденокарциномы кишечного типа (метастатического происхождения) с участками некроза I степени (по Г.А. Лавниковой и О. Dworak).

Таким образом, после комплексного лечения больной был поставлен диагноз: аденокарцинома анального канала, метастазы в печень, урT0N0M1A IVA стадии.

Послеоперационный период протекал гладко, без осложнений. Раны зажили первичным натяжением.

По рекомендации химиотерапевта с учетом стадии процесса и послеоперационного гистологического заключения пациентке провели адъювантную ПХТ в течение 6 мес по схеме FOLFOX6.

Контрольное обследование после хирургического лечения не выявило признаков локального рецидива заболевания и метастазирования в отдаленные органы.

При контрольном обследовании через 18 мес после операции были обнаружены множественные вторичные очаги без признаков рецидива заболевания в обоих легких, в печени в области удаления первичной опухоли.

Были проведены 2-я и 3-я линии ПХТ, однако заболевание прогрессировало. Пациентка умерла в декабре 2014 г.

### Обсуждение

В настоящее время лечение аденокарцином анального канала не имеет единого стандарта и унифицированного подхода.

Тот факт, что мнения ученых расходятся в выборе метода лечения, подтверждается публикациями различных авторов [8, 9]. Одни говорят об использовании только хирургической тактики, но изолированное ее применение (преимущественно брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки), подходит пациентам только с первичной аденокарциномой и без отдаленных метастазов [11]. Дополнение хирургического ме-

тода ХТ или ЛТ достоверно повышает как общую, так и безрецидивную выживаемость больных [1]. Другие авторы, основываясь на данных проведенного многоцентрового ретроспективного исследования, в лечении аденокарцином анального канала отдают предпочтение ХЛТ, которая значительно улучшает 3-, 5- и 10-летнюю выживаемость, и рекомендуют применение хирургического подхода (брюшно-промежностную экстирпацию) только как «метод отчаяния» [8]. Если проследить тенденцию эволюции к тактикам лечения данной нозологии с 1970 г. по настоящее время, то все большее количество врачей склоняются к единому мнению о том, что самым разумным является мульти-модальное (комбинированное и комплексное) лечение с привлечением химиотерапевтов, радиологов и хирургов [8].

Выбор метода лечения должен формироваться, основываясь на данных о размере и типе опухоли, наличии или отсутствии отдаленных метастазов, наличии лимфоваскулярной инвазии, положительном латеральном крае и коморбидном фоне [8, 12]. При выборе тактики для пациентов с аденокарциномами анального канала, осложненными другими сопутствующими заболеваниями, следует руководствоваться тщательным отбором таких больных на определенный вид лечения.

### Выводы

Исходя из рекомендаций, приведенных в различных источниках, и полученного нами опыта лечения 2 пациенток, можно сделать вывод о том, что комбинированное лечение с радикальной хирургической резекцией улучшает выживаемость среди больных с аденокарциномой анального канала без отдаленных метастазов. Пациентам с отдаленными метастазами необходимо назначение эффективных доз неoadъювантной ХЛТ с последующим подбором эффективной адъювантной ХТ.

Таким образом, нами продемонстрирован успешный опыт комплексного лечения неметастатической аденокарциномы анального канала: выполненное пациентке Ч. оперативное вмешательство купировало заболевание. В дальнейшем применение подобной комплексной терапии (с проведением радикального хирургического лечения) позволит улучшить отдаленные результаты у данной категории больных.

А вот при лечении пациентов с метастатическим раком анального канала необходимо стремиться к выполнению циторедуктивных операций в объеме отрицательного края резекции, что позволит не только продлить жизнь, но и улучшить качество жизни у данной тяжелой категории больных.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Chang G.J., Gonzalez R.J., Skibber J.M. et al. A twenty-year experience with adenocarcinoma of the anal canal. *Dis Colon Rectum* 2009;52(8):1375–80.
2. Ferrer Márquez M., Velasco Albendea F.J., Belda Lozano R. et al. Adenocarcinoma of the anal canal. Narrative review. *Cir Esp* 2013;91(5):281–6.
3. Basik M., Rodriguez-Bigas M.A., Penetrante R., Petrelli N.J. Prognosis and recurrence patterns of anal adenocarcinoma. *Am J Surg* 1995;169(2):233–7.
4. Beal K.P., Wong D., Guillem J.G. et al. Primary adenocarcinoma of the anus treated with combined modality therapy. *Dis Colon Rectum* 2003;46(10):1320–4.
5. Барсуков Ю.А., Бесова Н.С., Гладиллина И.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком анального канала, анального края и перианальной кожи. М., 2014.
6. Кныш В.И., Тимофеев Ю.М. Злокачественные опухоли анального канала. М.: РОНЦ им. Н.Н. Блохина, 1997. С. 94, 97, 304.
7. Fenger C., Frisch M., Marti M.C., Parc R. Tumors of the anal canal. In: WHO Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of the Digestive System. S. R. Hamilton, L.A. Aaltonen (eds.). France, Lyon: IARC Press, 2002. Pp. 146–55.
8. Belkacémi Y., Berger C., Poortmans P. et al. Management of primary anal canal adenocarcinoma: a large retrospective study from the Rare Cancer Network. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56(5):1274–83.
9. Nigro N.D., Vaitkevicius V.K., Considine B.Jr. Combined therapy for cancer of the anal canal: a preliminary report. *Dis Colon Rectum* 1974;17(3):354–6.
10. Барсуков Ю.А., Ткачев С.И., Олтаржевская Н.Д. и др. Способ лечения рака прямой кишки. Патент РФ № 2414936 от 06.08.2009.
11. Kounalakis N., Artinyan A., Smith D. et al. Abdominal perineal resection improves survival for nonmetastatic adenocarcinoma of the anal canal. *Ann Surg Oncol* 2009;16(5):1310–5.
12. Schiller D.E., Cummings B.J., Rai S. et al. Outcomes of salvage surgery for squamous cell carcinoma of the anal canal. *Ann Surg Oncol* 2007;14(10):2780–9.

## Профессору Левану Арчиловичу Вашакмадзе – 70 лет

После окончания в 1969 г. Тбилисского государственного медицинского института работал заведующим амбулаторией села Кончкачи, врачом скорой помощи и городским ординатором хирургического отделения центральной больницы г. Махарадзе. В 1973 г. прошел клиническую ординатуру по хирургии во Всесоюзном научно-исследовательском институте клинической и экспериментальной хирургии Минздрава СССР (ВНИИК и ЭХ МЗ СССР). После ее окончания в 1975 г. там же поступил в аспирантуру, которую успешно закончил в 1978 г., защитив кандидатскую диссертацию на тему «Формирование пищеводных анастомозов с применением микрохирургической техники». По окончании аспирантуры работал врачом-лаборантом ВНИИК и ЭХ, хирургом торакального отделения больницы им. С.П. Боткина. С 1980 по 2013 г. работал в Московском научно-исследовательском онкологическом институте им. П.А. Герцена, последовательно занимая должности младшего и старшего научного сотрудника отделения абдоминальной онкологии и руководителя этого отделения. В 1991 г. Л.А. Вашакмадзе защитил докторскую диссертацию на тему: «Рак проксимального отдела желудка – принципы уточняющей диагностики и методы лечения». В 2002 г. ему присвоено ученое звание профессора.

В течение 30 лет с 1983 до 2013 г. Леван Арчилович руководил отделением торакоабдоминальной хирургии МНИОИ им. П.А. Герцена, а с ноября 2013 г. по настоящее время является главным научным сотрудником ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Л.А. Вашакмадзе является одним из ведущих специалистов в Российской Федерации в области торакоабдоминальной онкологии и хирургии, владеющим широчайшим диапазоном хирургических вмешательств. Большинство выполняемых им операций относятся к высшей категории сложности: расширенные



**5 апреля 2015 г. исполнилось 70 лет  
главному научному сотруднику  
ФГБУ «Российский онкологический  
научный центр им. Н.Н. Блохина»  
Минздрава России, доктору  
медицинских наук, профессору  
Левану Арчиловичу Вашакмадзе**

и комбинированные операции при раке пищевода, желудка, ободочной и прямой кишки, забрюшинных опухолях, а также по поводу первичных и метастатических опухолей печени. Производятся обширные вмешательства при диссеминированных и метастатических поражениях брюшины, различных органов брюшной полости, что открывает новые перспективы в лечении ранее обреченных больных с генерализованной стадией онкозаболевания. Основным направлением научной работы Л.А. Вашакмадзе является усовершенствование методов хирургического, комбинированного и комплексного лечения больных со злокачественными новообразованиями органов пищеварения (пищевода, желудка, толстой и прямой кишки, печени), забрюшинных неоплазий. Сформулированные им методологические и технические подходы позволили существенно улучшить непосредственные результаты лечения,

сократить частоту рецидивов, повысить выживаемость больных со злокачественными опухолями брюшной полости и забрюшинного пространства.

Под руководством профессора Вашакмадзе проблема хирургического лечения распространенных опухолей желудочно-кишечного тракта была выделена в отдельное научное направление, в котором удалось достичь значительных успехов, позволяющих кардинально пересмотреть ранее установившиеся стереотипы о бесперспективности лечения данного тяжелого контингента больных. В значительной мере Л.А. Вашакмадзе является пионером и идеологом агрессивного хирургического лечения больных с IV стадией рака желудка, ободочной и прямой кишки, метастатических опухолей брюшной полости.

Л.А. Вашакмадзе – автор более 400 научных работ, в том числе 43 глав в руководствах, учебниках и монографиях. Материалы научных разработок защищены 11 авторскими свидетельствами на изобретения. Под его руководством выполнено 11 кандидатских диссертаций. Леван Арчилович активно участвует в педагогической деятельности (в 1995–2000 гг. – профессор кафедры онкологии факультета послевузовского профессионального образования врачей Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова).

В 1998 г. за большой вклад в работу по оказанию высококвалифицированной медицинской помощи и активное участие в научных исследованиях удостоен благодарности мэра г. Москвы.

Л.А. Вашакмадзе является членом диссертационного и ученого советов клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, членом правления Общества онкологов г. Москвы и Московской области, а также членом редакционной коллегии журнала «Онкологическая колопроктология».

**Редакция журнала «Онкологическая колопроктология» сердечно поздравляет  
Левана Арчиловича с юбилеем и от всей души желает ему дальнейшей плодотворной работы,  
новых творческих успехов, радости и крепкого здоровья!**

## Для заметок

## Уважаемые коллеги!

При оформлении статей, направляемых в журнал «Онкологическая колопроктология», следует руководствоваться **обновленными правилами**:

1. Статья должна быть представлена в электронном виде (в отдельных файлах: текст статьи со списком литературы, таблицы, графики, рисунки, подписи к рисункам, резюме).

Шрифт – Times New Roman, 14 пунктов, через 1,5 интервала. Все страницы должны быть пронумерованы.

2. На первой странице должно быть указано: название статьи, инициалы и фамилии всех авторов, полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа, **его (их) полный адрес с указанием индекса**.

Обязательно указывается, в каком учреждении работает каждый из авторов.

Статья должна быть подписана всеми авторами. В конце статьи должны быть обязательно указаны **контактные телефоны, рабочий адрес с указанием индекса, факс, адрес электронной почты и фамилия, имя, отчество полностью, занимаемая должность, ученая степень, ученое звание автора (авторов)**, с которым редакция будет вести переписку.

3. Объем статей: оригинальная статья – не более 12 страниц; описание отдельных наблюдений, заметки из практики – не более 5 страниц; обзор литературы – не более 20 страниц; краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

**Структура оригинальной статьи:** введение, материалы и методы, результаты исследования и их обсуждение, заключение (выводы).

К статьям должно быть приложено **резюме** на русском языке, отражающее содержание работы, с названием статьи, фамилиями и инициалами авторов, названием учреждений; **для оригинальных статей – структурированное резюме (введение, материалы и методы, результаты и т. д.)**. Объем резюме – 1500–5000 знаков с пробелами. Количество **ключевых слов** должно составлять от 10 до 50.

4. Иллюстративный материал:

- Фотографии должны быть контрастными; рисунки, графики и диаграммы – четкими.
- Фотографии представляются в оригинале или в электронном виде в формате TIFF, JPG, CMYK с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).
- Графики, схемы и рисунки должны быть представлены в формате EPS Adobe Illustrator 7.0–10.0. При невозможности представления файлов в данном формате необходимо связаться с редакцией.
- Все рисунки должны быть пронумерованы и снабжены подписными подписями. Подписи к рисункам даются на отдельном листе. На рисунке указываются «верх» и «низ»; фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения и обозначения, использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подписной подписи.

• Все таблицы должны быть пронумерованы, иметь название. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

• Ссылки на таблицы, рисунки и другие иллюстративные материалы приводятся в надлежащих местах по тексту статьи в круглых скобках, а их расположение указывается автором в виде квадрата на полях статьи слева.

5. Единицы измерений даются в СИ.

Все сокращения (аббревиатуры) в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом употреблении. Использование необщепринятых сокращений не допускается.

Название генов пишется курсивом, название белков – обычным шрифтом.

6. К статье должен быть приложен список цитируемой литературы, оформленный следующим образом:

• Список ссылок приводится в **порядке цитирования**. Все источники должны быть пронумерованы, а их нумерация – строго соответствовать нумерации в тексте статьи. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.

• Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или «et al.» – в английском тексте).

• При ссылке на **статьи из журналов** указывают также название статьи; название журнала, год, том, номер выпуска, страницы.

• При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания.

• При ссылке на **данные, полученные из Интернета**, указывают электронный адрес цитируемого источника.

• Все ссылки на литературные источники печатаются арабскими цифрами в квадратных скобках (например, [5]).

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

7. Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

8. Все статьи, в том числе подготовленные аспирантами и соискателями ученой степени кандидата наук по результатам собственных исследований, принимаются к печати бесплатно, в порядке общей очереди.

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

**Все поступающие статьи рецензируются.**

**Присланные материалы обратно не возвращаются.**

**Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.**

**Авторы могут присылать свои материалы по адресу: 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, стр. 15 либо по электронной почте на адрес редакции: [info@oncoproct.ru](mailto:info@oncoproct.ru) с обязательным указанием названия журнала.**

## 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).  
**Фармакотерапевтическая группа:** противоопухолевое средство, антитела моноклональные. **Показания к применению:** метастатический колоректальный рак (МКРР) с экспрессией EGFR и «диким» типом генов RAS в комбинации с химиотерапией на основе иринотекана или продолжительной инфузии фторурацил/кальция фолинат с оксалиплатином; метастатический колоректальный рак (МКРР) с экспрессией EGFR и «диким» типом генов RAS в качестве монотерапии в случае неэффективности предшествующей химиотерапии на основе иринотекана и оксалиплатина, а также при непереносимости иринотекана; местно-распространенный плоскоклеточный рак головы и шеи (ПРГШ) в комбинации с лучевой терапией; рецидивирующий и/или метастатический плоскоклеточный рак головы и шеи (ПРГШ) в комбинации с химиотерапией на основе препаратов платины; рецидивирующий и/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. **Состорожность:** При нарушениях функции печени и/или почек, угнетении костномозгового кроветворения, сердечно-легочных заболеваниях в анамнезе, пожилом возрасте. **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 не менее чем за 1 час до введения цетуксимаба 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/м<sup>2</sup> площади поверхности тела. Первую дозу следует вводить медленно, со скоростью, не превышающей 5 мг/мин. Рекомендуемая продолжительность инфузии составляет 120 минут. Все последующие еженедельные инфузии проводятся в дозе 250 мг/м<sup>2</sup> площади поверхности тела при рекомендуемой длительности инфузии 60 минут. 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. **Побочное действие:** Основными нежелательными эффектами цетуксимаба являются кожные реакции, которые отмечаются у >80 % пациентов; гипогликемия, отмечающаяся у >10 % пациентов; инфузионные реакции легкой или средней степени выраженности у >10 % пациентов

и выраженной степени – у >1 % пациентов. Ниже приведен перечень нежелательных явлений, которые наблюдаются при применении препарата Эрбитукс®: головная боль, асептический менингит, конъюнктивит, блефарит, кератит (в т.ч. язвенный), легочная эмболия, интерстициальная болезнь легких, диарея, тошнота, рвота, кожные реакции (акнеподобная сыпь и/или менее часто кожный зуд, сухость кожи, шелушение, гипертрихоз или поражение ногтей, например, паронихия), синдром Стивенса-Джонсона/токсический эпидермальный некролиз, суперинфекция кожных поражений, гипогликемия, дегидратация, гипокальциемия, анорексия, инфузионно-зависимые реакции различной степени тяжести, мукузиты, в некоторых случаях тяжелые, тромбоз глубоких вен, утомляемость, повышение уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы (ЩФ). **Особые указания:** Часто могут возникать тяжелые инфузионные, в том числе анафилактические, реакции. В некоторых случаях эти реакции могут приводить к летальному исходу. При развитии тяжелой инфузионно-зависимой реакции необходима немедленная и окончательная отмена препарата Эрбитукс® и проведение неотложной терапии при необходимости. Некоторые из этих реакций могут иметь анафилактическую или анафилактоидную природу либо представлять собой синдром высвобождения цитокинов (CRS). Симптомы могут возникать во время первой инфузии и в течение нескольких часов после нее, либо при выполнении последующих инфузий. Симптомы могут включать бронхоспазм, крапивницу, повышение или снижение артериального давления, потерю сознания или шок. В редких случаях наблюдаются приступы стенокардии, инфаркт миокарда и остановка сердца. Анафилактические реакции могут развиваться уже в течение нескольких минут после начала инфузии, например, в связи с уже имеющимися у пациента антителами Ig E, перекрестно реагирующими с цетуксимабом. Эти реакции обычно сопровождаются бронхоспазмом и крапивницей. Они могут возникать несмотря на проведение премедикации. Синдром высвобождения цитокинов (CRS) обычно развивается в течение одного часа после завершения инфузии; бронхоспазм и крапивница при данном состоянии развиваются реже. Степень тяжести CRS, связанного с первой инфузией, обычно более выраженная. Инфузионные реакции легкой или средней степени тяжести очень часто включают такие симптомы, как лихорадка, озноб, головокружение или одышка, которые как правило возникают при первой инфузии цетуксимаба. При инфузионно-зависимой реакции легкой или средней степени тяжести рекомендуется снизить скорость введения препарата. При последующих инфузиях следует вводить препарат с уменьшенной скоростью. Кожные реакции наблюдаются очень часто, в результате чего может потребоваться приостановка лечения или отмена. Нарушения электролитного состава сыворотки крови: прогрессирующее снижение концентрации магния в сыворотке крови может приводить к тяжелой гипомagneмией, обратимой после отмены препарата; кроме этого, может наблюдаться гипокальциемия как осложнение диареи, возможно также развитие гипонатриемии. Нарушения со стороны дыхательной системы: были зарегистрированы случаи интерстициальных заболеваний легких. Нейтропения и связанные с ней инфекционные осложнения: пациенты, получающие препарат Эрбитукс® в комбинации с химиотерапией на основе препаратов платины, имеют повышенный риск развития тяжелой нейтропении, которая может приводить к инфекционным осложнениям, в частности фебрильной нейтропении, пневмонии или сепсису. Сердечно-сосудистые нарушения: при лечении ПРГШ и колоректального рака отмечалось повышение частоты выраженных и в некоторых случаях фатальных нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы. Нарушения со стороны органа зрения: при применении цетуксимаба наблюдались случаи кератита (в т.ч. язвенного). 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. **Передозировка:** В настоящее время существует ограниченный опыт применения однократных доз выше чем 400 мг/м<sup>2</sup> площади поверхности тела или еженедельного применения доз выше, чем 250 мг/м<sup>2</sup> площади поверхности тела. Претензии потребителей и информация о нежелательных явлениях следует направлять по адресу: «Представительство компании Арес Трейдинг С.А.», Российская Федерация, 115054 Москва, ул. Валовая 35, офис ООО «Мерк»; тел.: (495) 937-33-04, факс: (495) 937-33-05, e-mail: safety@merck.ru.

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

**Merck Serono**

ООО «Мерк»: 115054 Москва, ул. Валовая, 35  
Тел.: (495) 937-33-04, факс: (495) 937-33-05; [www.merck.ru](http://www.merck.ru)  
Информацию о нежелательных явлениях  
также можно направлять по адресу: [safety@merck.ru](mailto:safety@merck.ru)

Компания Merck Serono  
является подразделением  
компании Merck

**MERCK**

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