

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

Онкологическая КОЛОПРОКТОЛОГИЯ

Ежеквартальный научно-практический рецензируемый журнал

Colorectal
ONCOLOGY

*Российский многоцентровой
опыт выполнения робот-
ассистированных операций
у больных раком прямой кишки*

*Робот-ассистированные
и лапароскопические операции
при колоректальном раке:
кривая обучения
и непосредственные
результаты*

*Локализация первичной
опухоли толстой кишки:
есть ли принципиальные
отличия?*

3

ТОМ 7
2017

Журнал «Онкологическая колопроктология» 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 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

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

<http://ok.abvpress.ru>

Целью журнала является поддержка непрерывного медицинского образования специалистов, занимающихся вопросами диагностики и лечения колоректального рака, обобщение доступной информации в области онкопроктологии и публикация ее на русском языке, публикация и анализ результатов отечественных исследований в этой области.

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

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

3 ^{ТОМ 7}
'17

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
www.abvpress.ru

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

Редактор А.В. Лукина
Координатор В.Е. Бугаёв
Корректор В.А. Наумкина

Дизайн Е.В. Степанова
Верстка Е.А. Прокофьева
Служба подписки и распространения
И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru
Руководитель проекта
А.Г. Прилепская, +7 (499) 929-96-19,
alla@abvpress.ru

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

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

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

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

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

Онкологическая
колопроктология. 2017. Том 7.
№ 3. 1–60

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2017

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» — 80011

Отпечатано в типографии
ООО «Тверской Печатный Двор»

Тираж 3000 экз.

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Гордеев Сергей Сергеевич, к.м.н., хирург-онколог хирургического отделения № 3 (онкопроктологии) ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ответственный секретарь РОСКР (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

Аюпов Рустем Талгатович, к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части, ГУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан (Уфа, Россия)

Башанкаев Бахма Николаевич, заместитель генерального директора по хирургии, GMS Clinics and Hospitals, ассистент кафедры хирургии института последипломного образования ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

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

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

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

Перевожиков Александр Григорьевич, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения патологической анатомии опухолей человека ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

Федянин Михаил Юрьевич, к.м.н., старший научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

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

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Баласникова Светлана Сергеевна, к.м.н., научный сотрудник отделения рентгенологии по патологиям желудочно-кишечного тракта, The Royal Marsden Hospital, NHS Foundation Trust (Лондон, Великобритания)
Гоцадзе Илья Давидович, к.м.н., Научно-исследовательский институт клинической медицины, доктор медицины, академик Медицинской академии Грузии (Тбилиси, Грузия)
Гулиев Фуад Адалетович, к.м.н., заведующий отделением онкоурологии Национального центра онкологии Министерства здравоохранения Азербайджанской Республики (Баку, Азербайджанская Республика)
Кохнюк Виктор Тихонович, д.м.н., заместитель директора по хирургии ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (Минск, Республика Беларусь)
Парванз Амжад, проф., директор Европейской школы роботической колоректальной хирургии (EARCS), руководитель отделения лапароскопической и роботической колоректальной хирургии клиники Champalimud Foundation (Лиссабон, Португалия), руководитель отделения колоректальной хирургии клиники Poole General Hospital (Пул, Великобритания)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Алиев Фуад Шамильевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России (Тюмень, Россия)
Бердов Борис Александрович, д.м.н., профессор, заведующий отделением лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области клинического радиологического сектора Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России (Обнинск, Россия)
Долгушин Борис Иванович, д.м.н., профессор, директор Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной радиологии, заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института клинической онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, лауреат Государственной премии РФ в области науки и техники (Москва, Россия)
Карачун Алексей Михайлович, д.м.н., профессор, заведующий хирургическим отделением абдоминальной онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)
Расулов Арсен Османович, д.м.н., заведующий хирургическим отделением № 3 (онкопроктологии) ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, действительный член Ассоциации колопроктологов России, Европейского общества колопроктологов (ESCP), председатель РОСКР (Москва, Россия)
Тюляндин Сергей Алексеевич, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института клинической онкологии, заведующий отделением клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, лауреат Государственной премии РФ в области науки и техники (Москва, Россия)
Хатьков Игорь Евгеньевич, д.м.н., директор ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения г. Москвы», заведующий кафедрой факультетской хирургии № 2 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)
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)

**THE JOURNAL OF THE ALL-RUSSIAN PUBLIC ORGANIZATION
RUSSIAN COLORECTAL CANCER SOCIETY (RCCS)**



The journal "Colorectal Oncology" 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.abvpress.ru>

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

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

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

FOUNDED IN 2010

3^{VOL. 7}
'17

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

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

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

Proofreader V.A. Naumkina
Designer E.V. Stepanova
Maker-up E.A. Prokofieva

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

Project Manager
A.G. Prilepskaya +7 (499) 929-96-19,
alla@abvpress.ru

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

Technologies, and Mass Media
ПН № 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.
2017. Vol. 7. No 3. 1–60

© PH "ABV-Press", 2017

Pressa Rossii catalogue index: 80011

Printed at the Tverskoy Pechatny Dvor

3,000 copies

<http://ok.abvpress.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), Honorary Chairman of the Russian Colorectal Cancer Society (RCCS), since 2003 till 2013 — Head of the Surgical Division № 3 (Oncoproctology) at N.N. Blokhin National Medical Research Oncology 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 National Medical Research Oncology Center, 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 National Medical Research Oncology Center, Executive Secretary of RCCS (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tkachev Sergey I., MD, PhD, Principal Researcher in the Department of Radiation Oncology and the Department of Radiology at N.N. Blokhin National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia; Vice-President of the Russian Association of Therapeutic Radiation Oncologists; Member of the European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO), Chairman of the Section of Radiotherapy at Moscow Scientific Society of Roentgenologists and Radiologists, Laureate of the Russian Government Award (Moscow, Russia)

Fedyanin Mikhail Yu., MD, PhD, Senior Researcher in the Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy at N.N. Blokhin National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Chuprik-Malinovskaya Tatyana P., MD, PhD, Head of the Division of Radiation Therapy at the Central Clinical Hospital with Polyclinic, Department for Presidential Affairs of the Russian Federation (Moscow, Russia)

FOREIGN EDITORS

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

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

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

Berdov Boris A., MD, PhD, *Professor, Head of the Division of Radiotherapy and Surgical Treatment of Abdominal Tumors at A.F. Tsyb Medical Radiology Research Center – a branch of the National Medical and Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia)*

Dolgushin Boris I., MD, PhD, *Professor, Director of the Research Institute of Clinical and Experimental Radiology; Deputy Director for the Scientific Work at the Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia; Laureate of the Russian National Award in Science and Technology (Moscow, Russia)*

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

Rasulov Arsen O., MD, PhD, *Head of the Surgical Department No 3 (Colorectal Oncology) at N.N. Blokhin National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia; Actual Member of the Russian Association of Coloproctologists and the European Society of Coloproctology (ESCP), Chairman of RCCS (Moscow, Russia)*

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

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

Shelygin Yuriy A., MD, PhD, *Professor, Director of A.N. Ryzhikh State Research Center of Coloproctology, Ministry of Health of Russia; President of the Russian Association of Coloproctologists (Moscow, Russia)*

Содержание

От редакции	10
-------------------	----

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

<i>М.Ю. Федянин, И.А. Покатаев, О.В. Сехина, А.А. Трякин, С.А. Тюляндин</i> Оценка влияния назначения противоопухолевых препаратов в популяции больных метастатическим раком толстой кишки на уменьшение смертности	11
<i>Д.В. Гладышев, Б.Н. Котив, А.М. Беляев, А.М. Карачун, Р.А. Мурашко</i> Российский многоцентровой опыт выполнения робот-ассистированных операций у больных раком прямой кишки.	16
<i>Р.А. Мурашко, Е.А. Ермаков, И.Б. Уваров</i> Робот-ассистированные и лапароскопические операции при колоректальном раке: кривая обучения и непосредственные результаты.	25

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

<i>М.Ю. Федянин, А.А. Трякин, С.А. Тюляндин</i> Локализация первичной опухоли толстой кишки: есть ли принципиальные отличия?	35
<i>И.Л. Черниковский, Н.В. Саванович, А.А. Смирнов, А.В. Гаврилюков, О.В. Оганесян</i> Топографическая анатомия и онкологическая хирургия ободочной кишки: новое или хорошо забытое старое?	49

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

<i>А.О. Расулов, А.Г. Малихов, О.А. Малихова</i> Гетеротопическая оссификация рецидивной опухоли слепой кишки	56
--	----

Contents

Editorial	10
-----------------	----

ORIGINAL REPORT

<i>M. Yu. Fedyanin, I.A. Pokataev, O.V. Sekhina, A.A. Tryakin, S.A. Tjulandin</i> Effect of cancer drugs in patients with metastatic colorectal cancer in terms of mortality reduction	11
<i>D.V. Gladyshev, B.N. Kotiv, A.M. Belyaev, A.M. Karachun, R.A. Murashko</i> Russian multicenter experience of robot-assisted surgery in patients with rectal cancer	16
<i>R.A. Murashko, E.A. Ermakov, I.B. Uvarov</i> Robotic and laparoscopic surgeries for colorectal cancer: learning curve and short-term outcomes	25

LITERATURE REVIEW

<i>M. Yu. Fedyanin, A.A. Tryakin, S.A. Tjulandin</i> Localization of the primary tumor of the colon: are there essential differences?	35
<i>I.L. Chernikovskiy, N.V. Savanovich, A.A. Smirnov, A.V. Gavrilyukov, O.V. Oganessian</i> Topographical anatomy and oncologic colon surgery: new or well forgotten old?	49

CASE REPORT

<i>A.O. Rasulov, A.G. Malikhov, O.A. Malikhova</i> Heterotopic ossification of recurrent cecal tumor	56
---	----

От редакции

Многоуважаемые коллеги!

Справедливо будет сказать, что основной темой нашего нового номера журнала являются высокие технологии. В этом году мы уже публиковали работы, посвященные робот-ассистированной хирургии, но впервые их количество в редакционном портфеле таково, что мы публикуем сразу две в одном номере. Для дорогостоящей новой технологии, еще не вошедшей в стандарты лечения, это важный показатель внимания со стороны медицинского сообщества. При этом работы поступают из разных регионов России, а их качество и уровень анализа вполне соответствуют этой сложной и современной тематике.

Доктор Д. В. Гладышев из Санкт-Петербурга представляет крупнейший в России опыт робот-ассистированных операций у больных раком прямой кишки, а коллеги из Краснодарского онкологического диспансера под руководством главного врача Р. А. Мурашко анализируют сложности внедрения этой технологии в клиническую практику и необходимую кривую обучения. Следует отметить, что обе группы авторов независимо друг от друга достигли хороших результатов лечения и продемонстрировали безопасность метода даже на начальных этапах его освоения. Хочется верить, что подобные публикации будут стимулировать внедрение новых хирургических технологий в отечественные клиники.

Персонализированный подход к лечению пациентов — другое актуальное направление в онкопроктологии. Накапливается все больше научных данных, подтверждающих, что рак правого и левого отделов толстой кишки — два разных заболевания. Эти факты удачно суммированы в статье нашего постоянного автора и члена редакционной коллегии М. Ю. Федянина.

Ну и, конечно, никакие новые разработки невозможны без хороших фундаментальных знаний. Коллеги из Санкт-Петербурга под руководством И. Л. Черниковского представляют обзорный материал с новым взглядом на топографическую анатомию малого таза, который должен быть интересен всем читателям.

Как всегда, мы будем рады видеть Ваши новые статьи в редакции.

*Искренне Ваша,
редакционная коллегия*

Оценка влияния назначения противоопухолевых препаратов в популяции больных метастатическим раком толстой кишки на уменьшение смертности

М.Ю. Федянин, И.А. Покатаев, О.В. Сехина, А.А. Трякин, С.А. Тюляндин

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

Контакты: Михаил Юрьевич Федянин fedianinmu@mail.ru

Введение. В мире рак толстой кишки (РТК) занимает 4-е место по смертности от злокачественных новообразований. По данным за 2012 г., в мире были диагностированы 1,3 млн новых случаев РТК, а погибли от него около 690 тыс. пациентов.

Цель исследования — оценка влияния пенетрации различными химиопрепаратами и моноклональными антителами в популяции больных метастатическим РТК на динамику смертности от данного заболевания в России.

Материалы и методы. Были объединены данные по смертности из канцер-регистра больных злокачественными опухолями в 2014 г. и регистра закупок химиопрепаратов (оксалиплатин, иринотекан, капецитабин) и моноклональных антител (бевацизумаб, цетуксимаб, панитумумаб) лечебными учреждениями в 82 регионах России. Проведены корреляционный и регрессионный анализы влияния пенетрации различными химиопрепаратами и моноклональными антителами на смертность от РТК и отдельно при раке прямой кишки и раке ободочной кишки.

Результаты. Для всей популяции больных метастатическим РТК выявлена корреляция между пенетрацией иринотеканом ($k = -0,324$, $p = 0,003$), капецитабином ($k = -0,223$, $p = 0,04$), бевацизумабом ($k = -0,229$, $p = 0,04$), панитумумабом ($k = -0,232$, $p = 0,04$), любым препаратом из группы анти-EGFR-моноклональных антител ($k = -0,201$, $p = 0,07$), суммарно всеми препаратами из группы моноклональных антител ($k = -0,256$, $p = 0,02$) и снижением смертности. По данным регрессионного анализа отмечено снижение смертности при назначении иринотекана ($\beta = -0,26$, $p = 0,02$), любых анти-EGFR-моноклональных антител ($\beta = -0,19$, $p = 0,09$) и пенетрации оксалиплатином или иринотеканом ($\beta = -0,2$, $p = 0,06$).

Выводы. По данным корреляционного и регрессионного анализов выявлена связь между назначением иринотекана и моноклональных антител и снижением смертности при метастатическом РТК.

Ключевые слова: рак толстой кишки, пенетрация химиопрепаратами, таргетные препараты, популяционное исследование

DOI: 10.17650/2220-3478-2017-7-3-11-15

Effect of cancer drugs in patients with metastatic colorectal cancer in terms of mortality reduction

M. Yu. Fedyanin, I. A. Pokataev, O. V. Sekhina, A. A. Tryakin, S. A. Tjulandin

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

Background. Colorectal cancer (CRC) is the 4th most frequent cause of death among patients with malignant tumors worldwide. In 2012, approximately 1.3 million people were diagnosed with CRC, nearly 690 000 patients died.

Objective: to assess the impact of various chemotherapeutic drugs and monoclonal antibodies penetration on the dynamics of CRC-associated mortality in patients with metastatic CRC in Russia.

Materials and methods. We analyzed the mortality data for 2014 obtained from the National Cancer Register and the data from the Register of Chemotherapy Drugs (oxaliplatin, irinotecan, capecitabine) and Monoclonal Antibodies (bevacizumab, cetuximab, panitumumab) Procurement for cancer centers from 82 regions of Russia. We performed correlation and regression analysis to estimate the impact of various chemotherapeutic drugs and monoclonal antibodies penetration on the CRC-associated mortality, as well as the mortality from colon cancer and rectal cancer.

Results. We observed a correlation between the mortality reduction in patients with metastatic CRC and penetration of irinotecan ($k = -0.324$, $p = 0.003$), capecitabine ($k = -0.223$, $p = 0.04$), bevacizumab ($k = -0.229$, $p = 0.04$), panitumumab ($k = -0.232$, $p = 0.04$), any anti-EGFR monoclonal antibody ($k = -0.201$, $p = 0.07$) and all monoclonal antibodies ($k = -0.256$, $p = 0.02$). Regression analysis demonstrated a decreased mortality rates in patients receiving irinotecan ($\beta = -0.26$, $p = 0.02$), anti-EGFR monoclonal antibodies ($\beta = -0.19$, $p = 0.09$) and oxaliplatin or irinotecan ($\beta = -0.2$, $p = 0.06$).

Conclusion. Our results suggest a correlation between the administration of irinotecan and monoclonal antibodies and mortality reduction in patients with metastatic CRC.

Key words: colorectal cancer, chemotherapeutic drug penetration, targeted drugs, population study

Введение

В мире рак толстой кишки (РТК) занимает 4-е место по смертности от злокачественных новообразований. По данным за 2012 г., в мире были диагностированы 1,3 млн новых случаев РТК, а погибли от него около 690 тыс. пациентов [1]. На смертность от РТК могут влиять многие факторы – от внедрения в стране скрининговых мероприятий до резекции метастазов в печени и качества морфологического исследования числа удаленных лимфатических узлов.

К настоящему времени проведено большое число рандомизированных исследований III фазы комбинации химиотерапии с бевацизумабом или анти-EGFR-моноклональными антителами при метастатическом РТК [2–6]. При этом не во всех из них получено значимое увеличение продолжительности жизни пациентов. Реальное влияние на выживаемость на популяционном уровне добавления к химиотерапии моноклональных антител в рамках независимого исследования до настоящего времени освещено не полностью.

Целью настоящего исследования явилась оценка влияния пенетрации различными химиопрепаратами и моноклональными антителами в популяции больных метастатическим РТК на динамику смертности от данного заболевания в России.

Материалы и методы

Для решения поставленного вопроса нами были объединены данные по смертности из канцер-регистра больных злокачественными опухолями в 2014 г. и регистра закупок химиопрепаратов (оксалиплатин, иринотекан, капецитабин) и моноклональных антител (бевацизумаб, цетуксимаб, панитумумаб) лечебными учреждениями в 82 регионах России. С учетом того, что медиана продолжительности жизни больных метастатическим РТК составляет от 18 до 29 мес, проведен анализ корреляции смертности в 2014 г. с пенетрацией химиопрепаратами и моноклональными антителами в 2013 г. для всей популяции больных и отдельно при раке ободочной кишки (РОК) и раке прямой кишки (РПК). Термином «пенетрация» обозначается расчетное отношение числа пациентов, получавших тот или иной препарат, к общему числу пациентов, которым он был показан.

В качестве оцениваемых факторов применялись следующие: пенетрация оксалиплатином, пенетрация иринотеканом, пенетрация обоими химиопрепаратами, пенетрация капецитабином, пенетрация цетуксимабом, пенетрация панитумумабом, пенетрация обоими анти-EGFR-моноклональными антителами, пенетрация бевацизумабом, пенетрация любым препаратом из группы моноклональных антител. Данные по смертности были представлены в виде средневзвешенного показателя по данным публикаций [7, 8].

С учетом неправильного распределения оцениваемых показателей при изучении пенетрации противо-

опухолевыми препаратами в популяции больных РТК, применялся корреляционный критерий Спирмена.

Результаты

На 1-м этапе проведен корреляционный анализ между пенетрацией указанными лекарственными препаратами и смертностью от РТК, РОК и РПК в 82 регионах России (табл. 1).

Для всей популяции больных метастатическим РТК выявлена корреляция между пенетрацией иринотеканом ($k = -0,324, p = 0,003$), капецитабином ($k = -0,223, p = 0,04$), бевацизумабом ($k = -0,229, p = 0,04$), панитумумабом ($k = -0,232, p = 0,04$), любым препаратом из группы анти-EGFR-моноклональных антител ($k = -0,201, p = 0,07$), суммарно всеми препаратами из группы моноклональных антител ($k = -0,256, p = 0,02$) и снижением смертности. Аналогичные показатели корреляции получены и в отношении РОК. При РПК отмечены статистически значимая корреляция в отношении бевацизумаба ($k = -0,256, p = 0,02$) и тенденция к статистически значимой корреляции между снижением смертности и пенетрацией иринотеканом ($k = -0,203, p = 0,07$). Также выявлено, что в случае повышения пенетрации иринотеканом увеличивалась пенетрация и анти-EGFR-моноклональными антителами ($k = 0,350, p = 0,01$), но не бевацизумабом ($k = 0,151, p = 0,2$), что говорит о большей частоте совместного назначения анти-EGFR-моноклональных антител с иринотеканом. Аналогично выявлена прямая взаимосвязь пенетрации капецитабином и бевацизумабом ($k = 0,443, p < 0,01$), что говорит о преимущественном назначении бевацизумаба в комбинации с режимом XELOX.

На 2-м этапе проведен регрессионный анализ влияния пенетрации химиопрепаратами и таргетными препаратами на смертность при метастатическом РТК (табл. 2).

Как видно из табл. 2, единственным фактором, ассоциированным со снижением смертности при метастатическом РТК, являлось назначение иринотекана ($\beta = -0,26, p = 0,02$), некоторая тенденция отмечена в ассоциации назначения анти-EGFR-моноклональных антител и снижения смертности ($\beta = -0,19, p = 0,09$), пенетрации оксалиплатином или иринотеканом ($\beta = -0,2, p = 0,06$).

Таким образом, по данным корреляционного и регрессионного анализов выявлена связь между назначением иринотекана и моноклональных антител и снижением смертности.

Обсуждение

Мы проанализировали влияние различных факторов, отражающих организацию оказания медицинской помощи больным РТК, на смертность в регионах при данной нозологии. По причине неадекватного характера канцер-регистра в России невозможно провести анализ наиболее приемлемых критериев эффективности терапии больных метастатическим РТК, таких

Таблица 1. Результаты корреляционного анализа между пенетрацией химиопрепаратами и таргетными препаратами и смертностью от рака толстой, прямой и ободочной кишки в 82 регионах России

Table 1. The results of correlation analysis between chemotherapeutic and targeted drugs penetration and mortality from colon cancer, rectal cancer and colorectal cancer in 82 regions of Russia

Препарат Drug	Показатель Parameter	Смертность в 2014 г. Mortality in 2014		
		Рак ободочной кишки Colon cancer	Рак прямой кишки Rectal cancer	Рак толстой кишки Colorectal cancer
Бевацизумаб Bevacizumab	<i>k</i>	−0,207	−0,256	−0,229
	<i>p</i>	0,06	0,02	0,03
	<i>n</i>	82	82	82
Цетуксимаб Cetuximab	<i>k</i>	−0,15	−0,11	−0,15
	<i>p</i>	0,17	0,3	0,16
	<i>n</i>	82	82	82
Панитумумаб Panitumumab	<i>k</i>	−0,245	−0,152	−0,232
	<i>p</i>	0,02	0,17	0,03
	<i>n</i>	82	82	82
Любой препарат из группы анти-EGFR- моноклональных антител Any anti-EGFR monoclonal antibody	<i>k</i>	−0,213	−0,127	−0,201
	<i>p</i>	0,055	0,25	0,07
	<i>n</i>	82	82	82
Суммарно все препараты из группы моноклональных антител All monoclonal antibodies in total	<i>k</i>	−0,246	−0,252	−0,256
	<i>p</i>	0,02	0,02	0,02
	<i>n</i>	82	82	82
Оксалиплатин Oxaliplatin	<i>k</i>	−0,168	−0,147	−0,172
	<i>p</i>	0,13	0,18	0,12
	<i>n</i>	82	82	82
Иринотекан Irinotecan	<i>k</i>	−0,343	−0,203	−0,324
	<i>p</i>	0,002	0,06	0,003
	<i>n</i>	82	82	82
Оксалиплатин и иринотекан Oxaliplatin and irinotecan	<i>k</i>	−0,193	−0,16	−0,195
	<i>p</i>	0,08	0,15	0,08
	<i>n</i>	82	82	82
Капецитабин Capecitabine	<i>k</i>	−0,239	−0,188	−0,223
	<i>p</i>	0,03	0,09	0,04
	<i>n</i>	82	82	82

как выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость. Исходя из этого, был выбран такой критерий оценки эффективности лечения, как смертность. На смертность при РТК могут влиять множество факторов. Так, РТК — одна из немногих онкологических

нозологий, при которых смертность значительно снижается при проведении скрининговых мероприятий. Однако в пользу возможности использования критерия смертности для оценки эффективности терапии говорят результаты ряда исследований, в которых отражены

Таблица 2. Результаты регрессионного анализа по изучению влияния пенетрации химиопрепаратами и таргетными препаратами на смертность при метастатическом раке толстой кишки

Table 2. The results of regression analysis evaluating the impact of chemotherapeutic and targeted drugs penetration and mortality in patients with metastatic colorectal cancer

Препарат Drug	β	95 % доверитель- ный интервал 95 % confidence interval	p
Бевацизумаб Bevacizumab	-0,10	-0,02 ... 0,07	0,40
Цетуксимаб Cetuximab	-0,20	-0,04 ... 0,002	0,07
Панитумумаб Panitumumab	-0,17	-0,015 ... 0,002	0,10
Любой препарат из группы анти-EGFR-моноклональных антител Any anti-EGFR monoclonal antibody	-0,19	-0,011 ... 0,001	0,09
Суммарно все препараты из группы моноклональных антител All monoclonal antibodies in total	-0,16	-0,014 ... 0,002	0,10
Оксалиплатин Oxaliplatin	-0,15	-0,02 ... 0,004	0,20
Иринотекан Irinotecan	-0,26	-0,07 ... -0,008	0,02
Оксалиплатин и иринотекан Oxaliplatin and irinotecan	-0,20	-0,02 ... 0,001	0,06
Капецитабин Capecitabine	-0,14	-0,02 ... 0,005	0,20

факты снижения смертности от рака молочной железы не в результате скрининговых процедур, а в результате включения новых препаратов в схемы лечения больных [9]. Ситуацию упрощал и тот факт, что в России полноценного скрининга РТК нет. Таким образом, нами выявлены факторы, которые в данной ситуации, возможно, ассоциированы с уменьшением или увеличением смертности от данного заболевания.

На данном этапе было выявлено, что пенетрация иринотеканом и таргетными препаратами ассоциирована с более низкими показателями смертности в регионе. Это может говорить о том, что назначение 2-й линии терапии (иринотекан в России чаще применяется во 2-й линии) и определяет уменьшение смертности. Это подтверждается результатами исследования A. Grothy, который еще в 2005 г. показал, что наибольшая выживаемость больных метастатическим РТК достигается в том случае, если пациенты получают все зарегистрированные химиопрепараты [10]. Другими словами, чем хуже в регионе организовано обеспечение химиопрепаратами и в случае, если больным не проводится 2-я линия терапии

или в меньшей степени назначаются комбинации с таргетными препаратами, тем выше в этом регионе смертность пациентов.

Однако мы понимаем, что нужно с крайней осторожностью использовать показатель смертности как критерий оценки эффективности лечения, так как, повторимся, на этот параметр оказывают влияние различные факторы даже в отсутствии скрининга. Может быть, в регионах, где чаще назначается адъювантная химиотерапия или выполняется резекция органов по поводу метастазов, чаще назначают 2-ю линию терапии или моноклональные антитела. В связи с этим мы решили провести дополнительное анкетирование онкологических клиник регионов для оценки качества оказания противоопухолевого лечения в 2013 г. больным РТК [11].

Заключение

По данным корреляционного и регрессионного анализов выявлена связь между назначением иринотекана и моноклональных антител и снижением смертности при метастатическом РТК.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. GLOBOSCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality and 5-year prevalence worldwide in 2012. Available at: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx.
2. Hurwitz H., Fehrenbacher L., Novotny W. et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350(23):2335–42. DOI: 10.1056/NEJMoa032691.
3. Saltz L.B., Clarke S., Diaz-Rubio E. et al. Bevacizumab in combination with XELOX or FOLFOX4: efficacy results from XELOX-1/NO16966, a randomized phase III trial in the 1st line of treatment of metastatic colorectal cancer. ASCO 2007 Gastrointestinal Cancers Symposium, 2007. Abstr. 238.
4. Giantonio B.J., Catalano P.J., Meropol N.J. et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007;25(12):1539–44. DOI: 10.1200/JCO.2006.09.6305.
5. Van Cutsem E., Lenz H.J., Kohne C.H. et al. Fluorouracil, leucovorin and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2015;33(7):692–700. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.4812.
6. Douillard J.Y., Siena S., Tabernero J. et al. Overall survival and tumor shrinkage outcomes in patients with symptomatic/asymptomatic metastatic colorectal cancer: data from the PRIME study. *Ann Oncol* 2013;24(4):iv25–50. DOI: 10.1093/annonc/mdt202.23.
7. Злокачественные новообразования в России в 2014 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2014 (incidence and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU “NMIRTS” Minzdrava Rossii, 2016. 250 p. (In Russ.)].
8. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 г. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016. 236 с. [Situation with cancer care in Russia in 2015. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU “NMIRTS” Minzdrava Rossii, 2016. 236 p. (In Russ.)].
9. Narod S.A., Iqbal J., Miller A.B. et al. Why have breast cancer mortality rates declined? *J Cancer Policy* 2015;6(5):8–17. DOI: 10.1016/j.jcpo.2015.03.002.
10. Grothey A., Sargent D., Goldberg R.M. et al. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil–leucovorin, irinotecan and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol* 2004;22(7):1209–14. DOI: 10.1200/JCO.2004.11.037.
11. Fedyanin M., Aliyeva S., Vladimirova L.Y. et al. Evaluation of the quality of cancer treatment in a population of patients with metastatic colorectal cancer in routine clinical practice in different regions of Russia. *J Clin Oncol* 2017;(35 Suppl 15):e18022. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.e18022.

Российский многоцентровой опыт выполнения робот-ассистированных операций у больных раком прямой кишки

Д.В. Гладышев^{1,2}, Б.Н. Котив², А.М. Беляев³, А.М. Карачун³, Р.А. Мурашко⁴

¹СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного административного района»;

Россия, 197706 Санкт-Петербург, Сестрорецк, ул. Борисова, 9;

²ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России;

Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России;

Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

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

Контакты: Дмитрий Владимирович Гладышев gladyshev@gmail.com

Цель исследования — сравнительная оценка непосредственных и отдаленных результатов лапароскопических и роботических тотальных мезоректумэктомий.

Материалы и методы. В многоцентровое когортное исследование, основанное на проспективно собранных данных, включены пациенты с раком прямой кишки (РПК), которым выполняли лапароскопические и роботические хирургические вмешательства в период с 2010 по 2016 г. Были сформированы 3 исследуемые группы: лапароскопической хирургии (Л), роботической хирургии в 1-й год освоения (Р1), роботической хирургии в более поздний период (Р2). Оценивали качество мезоректумэктомии после лапароскопических операций и роботических операций на разных этапах освоения метода, дополнительно изучали интра- и послеоперационные осложнения, время операции, интраоперационная кровопотеря, показатели общей и безрецидивной выживаемости.

Результаты. В группы Л, Р1 и Р2 были включены 101, 31 и 82 пациента соответственно. Медиана продолжительности операций составила 235 (110–465), 270 (130–420) и 193 (105–365) мин в группах Л, Р1 и Р2 соответственно. Частота осложнений в группах составила 12 (11,9 %), 8 (25,8 %) и 9 (11,0 %) соответственно, частота выполнения R0-резекций — 95,0; 90,3 и 98,8 % соответственно. Мезоректумэктомия при стадиях G₂₋₃ выполнена у 87,9; 96,9 и 96,1 % пациентов в группах Л, Р1 и Р2 соответственно. Рецидивы развились у 8 (8,6 %), 2 (6,5 %) и 2 (2,6 %) пациентов соответственно. Различий в безрецидивной выживаемости не отмечено: $p = 0,131$ при сравнении групп Р1 и Р2, $p = 0,088$ при сравнении групп Л и Р1, $p = 0,794$ при сравнении групп Л и Р2.

Выводы. Роботическая хирургия может безопасно применяться у больных РПК, но ее внедрение в клиническую практику должно проводиться в условиях доступности программ обучения и под контролем опытного специалиста. Использование роботического хирургического комплекса в условиях оптимизированной системы докинга и достаточного хирургического опыта позволяет сократить время операций на прямой кишке, не повышает риск послеоперационных осложнений и обеспечивает более высокое качество мезоректумэктомии.

Ключевые слова: рак прямой кишки, мезоректумэктомия, роботический хирургический комплекс

DOI: 10.17650/2220-3478-2017-7-3-16-24

Russian multicenter experience of robot-assisted surgery in patients with rectal cancer

D.V. Gladyshev^{1,2}, B.N. Kotiv², A.M. Belyaev³, A.M. Karachun³, R.A. Murashko⁴

¹City hospital No. 40 of the Kurortnyi District; 9 Borisova St., Saint Petersburg 197706, Russia;

²S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defence of Russia; 6 Academic Lebedev St., Saint Petersburg 194044, Russia;

³N.N. Petrov National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia;

68 Leningradskaya St., Pesochnyi Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;

⁴Clinical Oncology Center No. 1; 146 Dimitrova St., Krasnodar 350040, Russia

Objective: to compare short-term and long-term results of laparoscopic and robotic mesorectal excisions.

Material and methods. Our multi-center cohort study based on prospectively collected data included patients with rectal cancer (RC) who underwent laparoscopic and robotic surgeries between 2010 and 2016. Study participants were divided into 3 groups: laparoscopic surgery group (L), 1st robotic surgery group (R1, surgeries were performed during the 1st year after the implementation of the equipment) and 2nd robotic surgery group (R2, surgeries were performed later). We evaluated the quality of mesorectal excision conducted using laparoscopic and robotic surgical techniques on different stages of their implementation. Additionally, we estimated intra- and postoperative complications, duration of surgery, intraoperative blood loss, overall survival and relapse-free survival.

Results. Our groups consisted of 101 (L), 31 (R1) and 82 (R2) patients. Median surgery duration was 235 (110–465), 270 (130–420) and 193 (105–365) min in groups L, R1 and R2 respectively. The frequency of complications in these groups was 12 (11.9 %), 8 (25.8 %) and 9 (11.0 %) respectively. The frequency of R0-resections was 95.0 % (L), 90.3 % (R1) and 98.8 % (R2). The G₂₋₃ mesorectal excision was

performed in 87.9 % (L), 96.9 % (R1) and 96.1 % (R2) patients. Relapses were registered in 8 (8.6 %), 2 (6.5 %), and 2 (2.6 %) patients from groups L, R1 and R2 respectively. We observed no differences in relapse-free survival across the groups R1 and R2 ($p = 0.131$), L and R1 ($p = 0.088$), L and R2 ($p = 0.794$).

Conclusions. Robotic surgery can safely be used in patients with RC; however, it should be implemented into routine practice under the supervision of an expert within special training programs. The use of a robotic surgical system with an optimized docking system controlled by an experienced specialist allows reducing the duration of rectal surgery, does not increase the risk of postoperative complications and ensures a higher quality of mesorectal excision.

Key words: rectal cancer, mesorectal excision, robotic surgical system

Введение

Робот-ассистированная хирургия является новым направлением в онкологической колопроктологии. Несмотря на отсутствие доказательной базы о клинически значимых преимуществах данного метода, он прочно вошел в рутинную практику ведущих хирургических клиник Европы, Америки и некоторых стран Азии. Что же послужило причиной быстрого распространения дорогостоящей и малоизученной технологии?

В доказательной медицине существует мнение о том, что большинство хирургических исследований по умолчанию обречены на провал из-за доминирующего влияния субъективных факторов. При участии более одного центра роль хирурга будет превалировать над ролью техники, рандомизация будет неприемлемой либо этически, либо с точки зрения того же хирурга. Мы принимаем большинство нововведений, таких как тотальная мезоректумэктомия, тотальная мезоколонэктомия, экстралеваторная экстирпация прямой кишки, на основании ретроспективных когортных исследований, пользуясь здравым смыслом, анатомическими и эмбриологическими обоснованиями. Малоинвазивная хирургия стала исключением: ее приход в онкологию вызвал столько разногласий, что рандомизация оказалась насущной необходимостью. Спустя несколько лет перспектива открытой операции по поводу локализованного рака ободочной кишки в руках обученного лапароскопической технике хирурга уже представляется неоправданной.

Если роль малоинвазивных технологий после завершения ряда крупных многоцентровых исследований можно считать установленной, насколько оправдано их повторение для роботической хирургии? Некорректно воспринимать эту технологию как нечто кардинально новое, это лишь эволюция лапароскопической техники, полностью сохранившая все ключевые принципы своего прародителя: пневмоперитонеум, электроинструменты, последовательность этапов операций. Ключевые различия кроются в деталях. Существует фактор, который невозможно оценить в рамках доказательной медицины, но который не может не влиять на итоговый результат операции, — комфорт оперирующего хирурга. Дополнительная степень свободы инструментов, высококачественная трехмерная визуализация с виртуальным «погружением» в операционное поле, эргономи-

чески удобное положение сидя — транслируются ли эти преимущества в показатели качества хирургического лечения, важные для пациента?

Хирургия рака прямой кишки (РПК) — одна из последних областей, в которых использование малоинвазивных технологий до сих пор вызывает ряд разногласий. Техническая сложность операций, высокая кривая обучения приводят к появлению очень разнородных результатов клинических исследований. В 2 работах — ALaCaRT [1] и ACOSOG Z6051 [2] — преимущество осталось на стороне открытой хирургии. Ключевая проблема состоит в сложностях мобилизации дистальных отделов прямой кишки, так как данная зона анатомически труднодоступна для любого вида операций. Большинство современных хирургов имеют наибольший опыт в выполнении именно открытых вмешательств, что могло повлиять на результаты процитированных выше исследований. Сложности мобилизации дистальных отделов прямой кишки заставляют хирургов искать новые решения. Примером этого является использование трансанальной мезоректумэктомии. Лапароскопическая техника может обеспечить лучшую визуализацию данной области, однако ограничения «угла атаки» длинных прямых инструментов также создают сложности в условиях узких пространств малого таза. Роботическая хирургия с наличием хорошей визуализации и дополнительной степени свободы инструментов потенциально может улучшить качество вмешательств в данной области. Чтобы проверить данную гипотезу, мы провели ретроспективное исследование собственного опыта подобных вмешательств.

Материалы и методы

В многоцентровое когортное исследование, основанное на проспективно собранных данных, включены пациенты с РПК, которым выполняли лапароскопические и роботические хирургические вмешательства в период с 2010 по 2016 г. в клинике госпитальной хирургии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», СПб ГБУЗ «Городская больница №40 Курортного административного района» (г. Сестрорецк), ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» и ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1» (г. Краснодар). Крите-

риями включения пациентов в исследование были наличие гистологически верифицированного РПК и возраст младше 85 лет. Из исследования исключали пациентов с первично-множественными злокачественными новообразованиями.

Целью исследования стала оценка качества мезоректумэктомии после лапароскопических и роботических операций на разных этапах освоения метода. Дополнительно изучали интра- и послеоперационные осложнения, длительность вмешательства, интраоперационную кровопотерю, показатели общей и безрецидивной выживаемости.

Все операции выполняли хирурги, имеющие опыт малоинвазивных колоректальных вмешательств. Пациенты, которым проводили роботические операции, были разделены на 2 группы в целях ограничения влияния фактора обучения на полученный результат и оценки его влияния на качество хирургии: те, которым вмешательства были выполнены в 1-й год освоения метода, и те, которым операции выполнялись в последующие годы. Таким образом, были сформированы 3 исследуемые группы: лапароскопической хирургии (Л), роботической хирургии в 1-й год освоения техники (Р1) и роботической хирургии в более поздний период (Р2).

Послеоперационные осложнения оценивали по классификации Clavien—Dindo [3]. Качество мезоректумэктомии оценивали по шкале Quirke [4]. Общую выживаемость рассчитывали от даты поступления пациента в хирургический стационар до даты последнего наблюдения пациента или его смерти. Безрецидивную выживаемость рассчитывали от даты поступления больного в хирургический стационар до даты последнего наблюдения пациента без признаков прогрессирования заболевания или до даты прогрессирования, или даты смерти. Анализ выживаемости проводили методом Kaplan—Meier, для сравнения кривых выживаемости использовали *log-rank*-тест.

Для вычисления вероятности развития определенных событий в разных исследуемых группах использовали вычисление отношения шансов в таблицах сопряженности 2×2 . Во всех случаях использовали 95 % доверительный интервал (ДИ). Качественные признаки сравнивали с помощью χ^2 -теста с поправкой Йетса на непрерывность или точного критерия Фишера при малых выборках. Также использовали таблицы сопряженности 2×2 . Для критериев с нормальным распределением применяли тест Стьюдента, в остальных случаях — U-критерий Манна—Уитни. Всегда использовали двустороннее значение *p*. Статистический анализ данных проводили с помощью программы IBM SPSS Statistics 20.0 (IBM, США).

Результаты

В табл. 1 представлены основные характеристики исследуемых групп пациентов, которые потенциально

могли оказать влияние на характер и сложность выполняемых оперативных вмешательств.

В период освоения роботической хирургии реже оперировали пациентов мужского пола, так как их анатомически более узкое пространство малого таза создавало больше сложностей для выполнения оперативного вмешательства. Различия между группами не достигли статистической достоверности ($p = 0,073$), в том числе между группами Р1 и Р2 ($p = 0,09$). Также в группе Р1 чаще оперировали больных с верхнеампулярным РПК, однако различия не были достоверны по сравнению с группой Р2 ($p = 0,13$). Следует отметить, что доли пациентов с ожирением и тех, которым была проведена химиолучевая терапия, не различались в группах Р1 и Р2. Однако в группе Л достоверно большее число пациентов получили комбинированное лечение.

В табл. 2 представлены виды операций, выполненных в исследуемых группах.

Различия между группами были обусловлены в основном отсутствием операции Гартмана в группах Р1 и Р2 и значительно более редким выполнением брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки по сравнению с группой Л. Как уже было отмечено, в группе Р1 было больше больных верхнеампулярным РПК, что транслировалось в более частое выполнение передней резекции прямой кишки. Частота низких передних резекций прямой кишки была сопоставима между группами.

Конверсии отмечены только в группах роботических операций ($n = 5$); различия с группой Л не достигли достоверных значений. Причинами конверсий были местное распространение опухолевого процесса ($n = 4$) и спаечные изменения в брюшной полости ($n = 1$). Следует отметить, что конверсии во время роботических операций с одинаковой частотой требовались в период освоения методики и в последующей практике (1 (3,2 %) и 4 (4,9 %) соответственно, $p = 1$).

Кровопотеря была незначительной во всех группах, что характерно для большинства малоинвазивных вмешательств (табл. 3).

В то время как на этапе освоения метода продолжительность роботических операций была выше, чем лапароскопических ($p = 0,028$), стандартизация техники операции и использование в дальнейшем оптимизированного метода докинга роботического хирургического комплекса позволили достоверно снизить время операции по сравнению с лапароскопической группой — на 42 мин ($p < 0,0001$).

Одним из ключевых критериев является безопасность нового метода, в том числе в период его освоения. Данные по послеоперационным осложнениям суммированы в табл. 4.

Общая частота осложнений была невысокой и составляла от 11,0 до 25,8 %. Частота осложнений

Таблица 1. Основные характеристики исследуемых групп пациентов с раком прямой кишки

Table 1. Main characteristics of investigated groups of patients with rectal cancer

Показатель Parameter		Группа Group			p
		Л (n = 101) L (n = 101)	P1 (n = 31) R1 (n = 31)	P2 (n = 82) R2 (n = 82)	
Пол, n (%) Gender, n (%)	мужской male	53 (52,5)	9 (29,0)	39 (47,6)	0,073
	женский female	48 (47,5)	22 (71,0)	43 (52,4)	
Медиана возраста, лет Median of age, years		66 (25–85)	65 (33–78)	65 (24–84)	>0,05
Ожирение, n (%) Obesity, n (%)	да yes	12 (11,9)	6 (19,4)	12 (14,6)	0,565
	нет no	89 (88,1)	25 (80,6)	70 (85,4)	
Локализация рака, n (%) Localization of cancer, n (%)	в/а u/a	37 (36,6)	16 (51,6)	29 (35,4)	0,375
	с/а m/a	31 (30,7)	5 (16,1)	21 (25,6)	
	н/а l/a	33 (32,7)	10 (32,3)	32 (39,0)	
Стадия Т, n (%) Stage pT, n (%)	is	2 (2,0)	0	5 (6,1)	0,262
	1	7 (6,9)	0	6 (7,3)	
	2	28 (27,7)	5 (16,1)	21 (25,6)	
	3	58 (57,4)	25 (80,6)	47 (57,3)	
	4	6 (5,9)	1 (3,2)	3 (3,7)	
Предоперационное лечение, n (%) Preoperative treatment, n (%)	ХТ/ПХТ CT/PCT	10 (9,9)	5 (16,1)	2 (2,4)	0,034
	ЛТ/ХЛТ RT/CRT	38 (37,6)	7 (22,6)	18 (22,0)	0,046
	любое any	46 (45,5)	12 (38,7)	20 (24,4)	0,012

Примечание. Л – лапароскопические операции, P1, P2 – роботические операции (здесь и в табл. 2–4, 6, 7); ХТ – химиотерапия; ПХТ – полихимиотерапия; ЛТ – лучевая терапия; ХЛТ – химиолучевая терапия; в/а – верхнеампулярный; с/а – среднеампулярный; н/а – нижнеампулярный.

Note. L – laparoscopic surgeries, R1, R2 – robotic surgeries (here and in tables 2–4, 6, 7); CT – chemotherapy; PCT – polychemotherapy; RT – radiotherapy; CRT – chemoradiotherapy; u/a – upper-ampullar; m/a – middle-ampullar; l/a – lower-ampullar.

III степени и выше была максимальной в группе P1 (22,6 %), минимальной – в группе P2 (9,8 %). Различия не были достоверны между группами Л и P2 ($p = 0,677$), Л и P1 ($p = 0,132$), P1 и P2 ($p = 0,11$).

Несостоятельность анастомоза редко развивалась у пациентов с РПК в нашем исследовании: данное осложнение в группе лапароскопической хирургии наблюдалось у 7 (6,9 %) пациентов, в группах роботической хирургии – у 6 (5,3 %). Различия не были статистически достоверны ($p = 0,404$).

Поздние послеоперационные осложнения отмечены только у 2 (2 %) в группе лапароскопической хирургии и у 2 (1,8 %) – в группах роботической

хирургии. Во всех случаях это был стеноз аппаратного анастомоза, который был излечен методом эндоскопического бужирования.

Традиционно для малоинвазивных вмешательств, как в группе лапароскопической, так и в группах роботической хирургии, удавалось добиться раннего восстановления функции желудочно-кишечного тракта и непродолжительных сроков госпитализации (табл. 5). Клинически значимых различий между группами по этим критериям не было.

Наиболее значимым с точки зрения хирургической техники показателем является частота выполнения резекций в объеме R0 (табл. 6).

Таблица 2. Виды операций в исследуемых группах пациентов с раком прямой кишки

Table 2. Surgery types in investigated groups of patients with rectal cancer

Вид операции Surgery type	Группа Group			p
	Л (n = 101) L (n = 101)	Р1 (n = 31) R1 (n = 31)	Р2 (n = 82) R2 (n = 82)	
Передняя резекция прямой кишки, n (%) Anterior rectal resection, n (%)	31 (30,7)	16 (51,6)	31 (37,8)	0,041
Низкая передняя резекция прямой кишки, n (%) Lower anterior rectal resection, n (%)	52 (51,5)	15 (48,4)	46 (56,1)	
Брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки, n (%) Abdominoperineal rectum extirpation, n (%)	17 (16,8)	0	5 (6,1)	
Операция Гартмана, n (%) Hartmann's procedure, n (%)	1 (1,0)	0	0	

Таблица 3. Интраоперационные показатели в исследуемых группах пациентов с раком прямой кишки

Table 3. Intraoperative parameters in investigated groups of patients with rectal cancer

Интраоперационный показатель Intraoperative parameter	Группа Group		
	Л (n = 101) L (n = 101)	Р1 (n = 31) R1 (n = 31)	Р2 (n = 82) R2 (n = 82)
Кровопотеря, медиана, мл Blood loss, median, ml	100 (30–700)	100 (30–300)	70 (20–3800)
Продолжительность операции, медиана, мин Surgery duration, median, min	235 (110–465)	270 (130–420)	193 (105–365)

Таблица 4. Частота послеоперационных осложнений по классификации Clavien–Dindo в исследуемых группах пациентов с раком прямой кишки, n (%)

Table 4. Frequency of surgical complications according to the Clavien–Dindo classification in investigated groups of patients with rectal cancer, n (%)

Степень послеоперационных осложнений Degree of surgical complications	Группа Group		
	Л (n = 101) L (n = 101)	Р1 (n = 31) R1 (n = 31)	Р2 (n = 82) R2 (n = 82)
0	89 (88,1)	23 (74,2)	73 (89,0)
I	1 (1,0)	1 (3,2)	0
II	0	0	1 (1,2)
IIIA	3 (3,0)	0	0
IIIB	7 (6,9)	3 (9,7)	8 (9,8)
IVA	0	0	0
IVB	0	1 (3,2)	0
V	1 (1,0)	3 (9,7)	0
Общее число осложнений Total number of complications	12 (11,9)	8 (25,8)	9 (11,0)

Таблица 5. Основные характеристики послеоперационного периода у исследуемых пациентов с раком прямой кишки

Table 5. Main features of the postoperative period in investigated patients with rectal cancer

Показатель Parameter	Группа Group	
	Лапароскопические операции (n = 101) Laparoscopic surgeries (n = 101)	Роботические операции (n = 113) Robotic surgeries (n = 113)
Сроки госпитализации, медиана, сут Length of hospital stay, median, days	8 (4–90)	7 (1–28)
Сроки восстановления перистальтики, медиана, сут Length of restoration of peristalsis, median, days	1 (1–4)	1 (1–3)
Сроки первого отхождения газов, медиана, сут Length of passage of first flatus, median, days	2 (1–5)	1 (1–3)
Сроки первого отхождения стула, медиана, сут Length of first passage of stool, median, days	2 (1–6)	2 (1–6)

Таблица 6. Морфологические характеристики удаленных препаратов у исследуемых пациентов с раком прямой кишки

Table 6. Morphological features of the removed specimens from investigated patients with rectal cancer

Показатель Parameter	Группа Group		
	Л (n = 101) L (n = 101)	Р1 (n = 31) R1 (n = 31)	Р2 (n = 82) R2 (n = 82)
Число удаленных лимфатических узлов, медиана, n Number of removed lymph nodes, median, n	12 (1–43)	12 (2–22)	12 (2–22)
Число резекций в объеме R0, n (%) Number of R0-resections, n (%)	96 (95,0)	28 (90,3)	81 (98,8)
Число резекций в объеме R1, n (%) Number of R1-resections, n (%)	5 (5,0)	3 (9,7)	1 (1,2)

Таблица 7. Качество мезоректумэктомии в исследуемых группах пациентов с раком прямой кишки, оцененное по шкале Quirke

Table 7. Quality of mesorectal excision in investigated groups of patients with rectal cancer, evaluated using the Quirke scale

Качество мезоректумэктомии Quality of mesorectal excision	Группа Group		
	Л (n = 66) L (n = 66)	Р1 (n = 14) R1 (n = 14)	Р2 (n = 51) R2 (n = 51)
Неудовлетворительное, n (%) Poor, n (%)	8 (12,1)	1 (7,1)	2 (3,9)
Удовлетворительное, n (%) Medium, n (%)	24 (36,4)	6 (42,9)	18 (35,3)
Высокое, n (%) High, n (%)	34 (51,5)	7 (50,0)	31 (60,8)

Частота проведения резекций в объеме R0 достоверно не отличалась между группами ($p = 0,738$). Отмечалась выраженная тенденция ($p = 0,06$) к достоверности различий между группами Р1 и Р2. Различий по числу удаленных лимфатических узлов не отмечено.

Качество мезоректумэктомии было оценено у 131 пациента с РПК (табл. 7).

Отмечена тенденция к более частому достижению удовлетворительного и высокого качества препаратов в группе Р2 по сравнению с группой Л, но она не достигла статистически достоверных значений ($p = 0,18$).

Отдаленные результаты лечения проанализированы у всех пациентов, у которых на момент операции

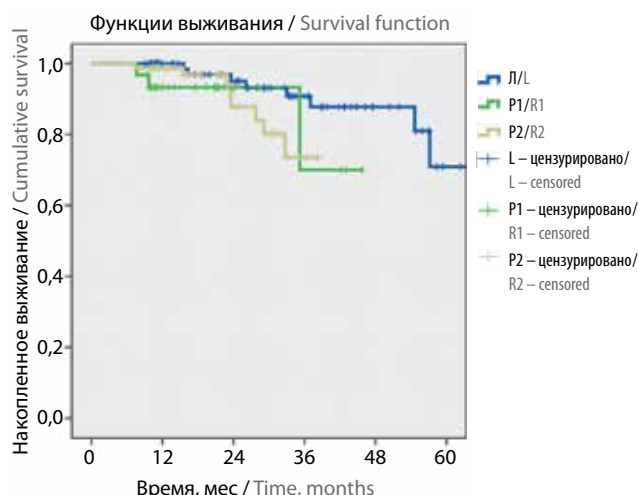


Рис. 1. Общая выживаемость больных неметастатическим раком прямой кишки в зависимости от хирургического доступа и опыта роботической хирургии

Fig. 1. Overall survival of patients with non-metastatic rectal cancer depending on the type of surgical access and surgeon's experience in robotic surgery

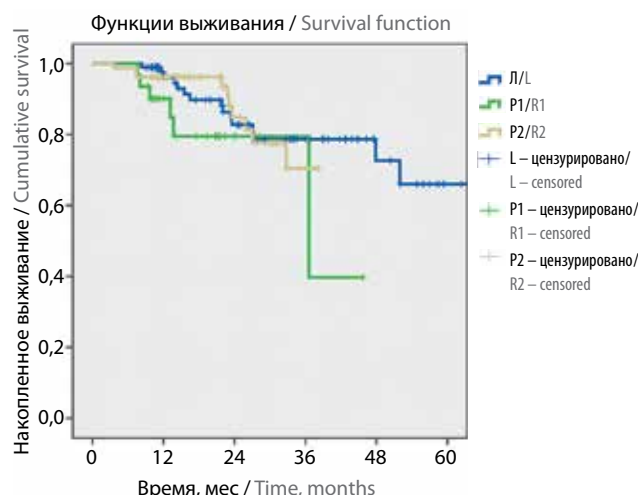


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость больных неметастатическим раком прямой кишки в зависимости от хирургического доступа и опыта роботической хирургии

Fig. 2. Relapse-free survival of patients with non-metastatic rectal cancer depending on the type of surgical access and surgeon's experience in robotic surgery

отсутствовали отдаленные метастазы. Среди всех больных с РПК таких было 93 в группе Л и 109 — в группах Р1 и Р2. Медиана наблюдения составила 21,9 (7,4—79,6) мес.

Рецидивы развились у 12 (5,9 %) из 202 пациентов с неметастатическим РПК: 8 (8,6 %) случаев в группе Л и 4 (3,7 %) случая в группах роботической хирургии (2 (6,5 %) — в группе Р1 и 2 (2,6 %) — в группе Р2). Различия не были статистически достоверны ($p = 0,25$). Метастазы развились у 21 (10,4 %) из 202 пациентов: 13 (14 %) случаев в группе Л и 8 (7,3 %) случаев в группах роботической хирургии (3 (9,7 %) — в группе Р1 и 5 (6,4 %) — в группе Р2). Различия также не были достоверны ($p = 0,269$). Общая выживаемость не различалась между группами Р1 и Р2 ($p = 0,821$), Л и Р1 ($p = 0,143$), Л и Р2 ($p = 0,68$) (рис. 1).

Безрецидивная выживаемость также не различалась между группами Р1 и Р2 ($p = 0,131$), Л и Р1 ($p = 0,088$), Л и Р2 ($p = 0,794$) (рис. 2).

Обсуждение

Мы представили результаты первого в России мультицентрового исследования, посвященного роботической хирургии РПК. Кроме того, представленный нами опыт — крупнейший в стране на сегодняшний день.

Достигнутая в нашем исследовании продолжительность роботических операций — одна из наиболее низких, представленных в литературе. Даже на этапе освоения метода медиана времени операции составила 270 мин, что существенно ниже, чем в ряде крупных исследований (365 мин у А.Р. Saklani и соавт. [5], 342 мин у F. Feroci и соавт. [6], 441 мин у Y.S. Kim и соавт. [7], 361 мин у M.S. Cho и соавт. [8]). Нам

удалось найти только 1 исследование, в котором медиана продолжительности роботических операций по поводу РПК была ниже, чем в группе Р2 нашего исследования, — S.H. Baik и соавт. сообщили о проведении таких операций за 190 мин [9]. Столь малую продолжительность операций мы связываем с эффективной организацией работы операционной команды и оптимальным методом докинга роботического хирургического комплекса.

Частота осложнений после роботических операций у больных РПК, по опубликованным данным, колеблется от 5,4 до 45,6 % [7, 9]. Следует отметить, что интерпретировать данные результаты стоит с точки зрения качества не только хирургического лечения, но и учета всех аспектов послеоперационного периода. Из-за отсутствия учета осложнений низкой степени рядом исследователей данный показатель значительно колеблется в доступных работах. Частота осложнений в группах Л и Р2 нашего исследования сопоставима со средними показателями данных литературы. Тенденция к более высокому числу осложнений в группе Р1, хотя и не достоверная, говорит о необходимости качественной подготовки и аккуратного внедрения нового метода в клиническую практику. В группе Р1 нами также отмечена крайне высокая летальность — 9,7 %, однако столь высокие показатели могут быть связаны с особенностями выборки: данная группа — самая малочисленная в нашей работе и включает всего 31 пациента. Только у 1 из 3 погибших больных причиной смерти были осложнения, непосредственно связанные с техникой операции (острая кишечная непроходимость). Из 2 других пациентов один погиб от острого коронарного синдрома, другой — от массивного кровотечения из варикозных вен пищевода.

Хотя в нашей работе не удалось получить статистически достоверных различий в частоте R0-резекций, наиболее высокие показатели (98,8 %) достигнуты именно в группе P2. В метаанализе Y. Sun и соавт. на материале 324 роботических и 268 лапароскопических операций по поводу РПК также было продемонстрировано преимущество использования роботического хирургического комплекса для достижения свободной от опухоли границы резекции: относительный риск 0,5, 95 % ДИ 0,25–1,01, $p = 0,05$ [10]. Возможно, что и отмеченные в нашей работе тенденции могли быть статистически достоверными в более крупной выборке.

Более высокая частота достижения R0-резекций в группе P2 была связана и с более частым (60,8 %) выполнением мезоректумэктомии высокого качества (III степени по шкале Quirke) в этой группе. Следует также отметить, что на этапе освоения роботической техники качество мезоректумэктомии в группе P1 было сопоставимо с качеством мезоректумэктомии в группе Л (50,0 и 51,5 % соответственно).

Медиана наблюдения в нашем исследовании позволяет судить только о результатах первых 2 лет после лечения. Нами не отмечено различий между исследуемыми группами. В наиболее крупном доступном метаанализе F.G. Wilder и соавт. также отсутствуют различия по отдаленным результатам лапароскопических и роботических операций у больных РПК [11]. Исходя из субъективного опыта использования различных доступов в хирургии РПК, следует отметить, что преимущества роботизированного комплекса в полной мере реализуются далеко не у всех пациентов. Разница в возможности прецизионного выполнения операции наиболее актуальна у так называемых сложных больных. Успешные операции в таких случаях находят свое отражение в более высоких суррогатных показателях качества хирургического лечения (частота R0-резек-

ций, качество мезоректумэктомии). Если учесть, что даже при низком качестве удаления препарата только у небольшой доли пациентов это послужит причиной прогрессирования заболевания, мы никогда не сможем получить статистически достоверных преимуществ ни одной новой хирургической технологии по критериям отдаленных результатов лечения. Остается вопросом, позволит ли использование робота снизить кривую обучения для поколения начинающих хирургов. В нашем исследовании все специалисты имели исходный опыт малоинвазивной хирургии, что не позволяет адекватно оценивать кривую обучения роботической технике.

К достоинствам нашего исследования относятся анализ не только непосредственных, но и отдаленных результатов лечения и сравнение эффективности использования роботического хирургического комплекса на разных этапах освоения метода. Слабой стороной работы являются сравнительно небольшая медиана наблюдения и отсутствие морфологического исследования по методу P. Quirke в части наблюдений, что ограничивает репрезентативность представленного анализа качества мезоректумэктомии.

Выводы

Таким образом, роботическая хирургия может безопасно применяться у больных РПК, но ее внедрение в клиническую практику должно проводиться в условиях доступности программ обучения и под контролем опытного специалиста. Использование роботического хирургического комплекса в условиях оптимизированной системы докинга и достаточного хирургического опыта позволяет сократить время операций на прямой кишке, не повышает риск послеоперационных осложнений и обеспечивает более высокое качество мезоректумэктомии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Stevenson A.R., Solomon M.J., Lumley J.W. et al. Effect of laparoscopic-assisted resection versus open resection on pathological outcomes in rectal cancer: the ALaCaRT Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015;314(13):1356–63. DOI: 10.1001/jama.2015.12009.
2. Fleshman J., Brandt M., Sargent D. J. et al. Effect of laparoscopic-assisted resection versus open resection of stage II or III rectal cancer on pathologic outcomes: the ACOSOG Z6051 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015;314(13):1346–55. DOI: 10.1001/jama.2015.10529.
3. Clavien P.A., Barkun J., de Oliveira M.L. et al. The Clavien–Dindo classification of surgical complications: 5-year experience. *Ann Surg* 2009;250(2):187–96. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2.
4. Quirke P., Steele R., Monson J. et al. Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG CO16 randomised clinical trial. *Lancet* 2009;373(9666):821–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60485-2.
5. Saklani A.P., Lim D.R., Hur H. et al. Robotic versus laparoscopic surgery for mid-low rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation therapy: comparison of oncologic outcomes. *Int J Colorectal Dis* 2013;28(12):1689–98. DOI: 10.1007/s00384-013-1756-z.
6. Feroci F., Vannucchi A., Bianchi P.P. et al. Total mesorectal excision for mid and low rectal cancer: laparoscopic versus robotic surgery. *World J Gastroenterol* 2016;22(13):3602–10. DOI: 10.3748/wjg.v22.i13.3602.
7. Kim Y.S., Kim M.J., Park S.C. et al. Robotic versus laparoscopic surgery for rectal

- cancer after preoperative chemoradiotherapy: case-matched study of short-term outcomes. *Cancer Res Treat* 2016;48(1): 225–31. DOI: 10.4143/crt.2014.365.
8. Cho M.S., Baik S.J., Hur H. et al. Short and long-term outcomes of robotic versus laparoscopic total mesorectal excision for rectal cancer: a case-matched retrospective study. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(11):e522. DOI: 10.1097/MD.0000000000000522.
 9. Baik S.H., Kwon H.Y., Kim J.S. et al. Robotic versus laparoscopic low anterior resection of rectal cancer: short-term outcome of a prospective comparative study. *Ann Surg Oncol* 2009;16(6):1480–7. DOI: 10.1245/s10434-009-0435-3.
 10. Sun Y., Xu H., Li Z. et al. Robotic vs laparoscopic low anterior resection for rectal cancer: a meta-analysis. *World J Surg Oncol* 2016; 14:61. DOI: 10.1186/s12957-016-0816-6.
 11. Wilder F.G., Burnett A., Oliver J. et al. A review of the long-term oncologic outcomes of robotic surgery versus laparoscopic surgery for colorectal cancer. *Indian J Surg* 2016;78(3):214–9. DOI: 10.1007/s00464-013-3014-4.

Робот-ассистированные и лапароскопические операции при колоректальном раке: кривая обучения и непосредственные результаты

Р.А. Мурашко, Е.А. Ермаков, И.Б. Уваров

ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Минздрава России; Россия, 350040 Краснодар, ул. Димитрова, 146

Контакты: Иван Борисович Уваров ivarovivan@yandex.ru

Цель исследования — сравнительная оценка периоперационных параметров и непосредственных результатов робот-ассистированных (РА) и лапароскопических (ЛС) вмешательств при колоректальном раке (КРР) в зависимости от фаз кривой обучения (КО).

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ хирургического лечения 200 пациентов с КРР, которым выполнены радикальные РА ($n = 77$) и ЛС ($n = 123$) вмешательства. Фазы КО оценены методом кумулятивной суммы (CUSUM — cumulative sum).

Результаты. РА операции оказались сопоставимы с ЛС по средней величине кровопотери, частоте конверсий, но отличались большей продолжительностью ($237,5 \pm 74,9$ мин против $213,5 \pm 73,1$ мин; $p = 0,024$). Течение послеоперационного периода и патоморфологические показатели при обоих типах операций не имели статистически значимых различий. КО для РА операций составила 46 случаев, для ЛС операций — 54 случая. При оценке периоперационных параметров в зависимости от фазы КО для РА операций выявлено статистически значимое уменьшение общей продолжительности вмешательства и его этапов (докинга и консольного). Другие показатели существенно не различались между фазами КО. В группе ЛС операций также отмечено уменьшение продолжительности вмешательства после прохождения 1-й фазы КО, а также статистически значимое уменьшение величины интраоперационной кровопотери ($140,9 \pm 68,8$ мл в 1-й фазе; $108,1 \pm 67,8$ мл во 2-й фазе; $p = 0,009$). Все случаи конверсии в ЛС группе отмечались в 1-й фазе КО ($p = 0,047$). Параметры послеоперационного периода для ЛС вмешательств не зависели от фазы КО. Статистически значимого различия при анализе патоморфологических показателей между фазами КО для обоих типов операций не отмечено.

Выводы. КО для РА операций короче, чем для ЛС. Существенных различий в периоперационных параметрах и послеоперационных результатах между типами вмешательств и между фазами КО не отмечено.

Ключевые слова: колоректальный рак, лапароскопическая хирургия, робот-ассистированная хирургия, кривая обучения

DOI: 10.17650/2220-3478-2017-7-3-25-34

Robotic and laparoscopic surgeries for colorectal cancer: learning curve and short-term outcomes

R.A. Murashko, E.A. Ermakov, I.B. Uvarov

Regional Oncological Center of Krasnodar, Ministry of Health of Russia; 146 Dimitrova St., 350040 Krasnodar, Russia

Objective: comparative evaluation of perioperative clinicopathologic characteristics and short-term outcomes of robotic and laparoscopic surgeries for colorectal cancer (CRC), depending on the phases of the learning curve.

Materials and methods. Patients who underwent robotic or laparoscopic surgeries were compared retrospectively ($n = 77$ and $n = 123$ respectively). Cumulative sum (CUSUM) was used to evaluate the learning curve.

Results. Robotic operations were comparable with laparoscopic in the average blood loss and conversion rate, but differed in the longer duration (237.5 ± 74.9 min versus 213.5 ± 73.1 min, $p = 0.024$). The short-term outcomes and pathomorphological characteristics were not significantly different in both procedures. According to CUSUM, the learning curve of robotic surgery was the 46 cases and of laparoscopic surgery was the 54 cases. Comparison between 1st phase and 2nd phase in the robotic group showed significant difference in the total operation time and in docking and surgeon console time. Other perioperative characteristics did not differ significantly between the phases of the learning curve. For the laparoscopic group, there was also a decrease in the operation time after the 1st phase of the learning curve, as well as a statistically significant decrease in intraoperative blood loss (140.9 ± 68.8 ml for 1st phase versus 108.1 ± 67.8 ml for 2nd phase, $p = 0.009$). All cases of conversion in the laparoscopic group were in the 1st phase of the learning curve ($p = 0.047$). Comparison between 1st phase and 2nd phase for laparoscopic surgery showed no significant difference for the short-term outcomes. Pathologic outcomes were not significantly different in both procedures and phases.

Conclusions. The learning curve for robotic surgery was shorter than for laparoscopic surgery. There were no significant differences in perioperative clinicopathologic characteristics and short-term outcomes in both procedures and phases of the learning curve.

Key words: colorectal cancer, laparoscopic surgery, robotic surgery, learning curve

Введение

Современный этап развития хирургии колоректального рака (КРР) характеризуется широким внедрением малоинвазивных технологий. Проведенные в последнее 10-летие исследования по оценке клинической результативности лапароскопической (ЛС) хирургии КРР (COST, COLOR, CLASSICC, JCOG, COLOR-II) показали, что ЛС операции безопасны и не уступают открытым по радикальности [1–6]. Одним из перспективных направлений развития малоинвазивной хирургии стало внедрение в практику робот-ассистированных (РА) операций с использованием хирургического комплекса da Vinci (Intuitive Surgical, США). К преимуществам этой системы относят трехмерное стабильное изображение операционного поля с возможностью большого увеличения, возможность работы 3 манипуляторами — «руками», оснащенными инструментами с 7 степенями свободы, отсутствие тремора, возможность масштабирования амплитуды движений, эргономичное положение хирурга за консолью. Со времени первой публикации, посвященной использованию РА операций в колоректальной хирургии [7], доказаны приемлемость и безопасность этой технологии при КРР [8–11]. В отечественной научной литературе имеется небольшое число публикаций, посвященных применению РА и ЛС технологий при КРР, что побудило нас проанализировать опыт внедрения малоинвазивной хирургии КРР в условиях регионального онкологического центра.

Цель настоящего исследования — сравнительная оценка периоперационных параметров и непосредственных результатов РА и ЛС вмешательств при КРР, сравнительный анализ кривой обучения (КО) при внедрении малоинвазивных методик в хирургию КРР, а также периоперационных параметров и непосредственных результатов в зависимости от фаз КО при РА и ЛС операциях.

Материалы и методы

В основу работы положен ретроспективный анализ хирургического лечения пациентов с КРР, которым выполнены радикальные РА и ЛС вмешательства. РА операции были проведены в период с января 2015 г. по июнь 2017 г. в ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» г. Краснодара одной бригадой хирургов, обладающей опытом ЛС вмешательств при КРР. ЛС операции выполнены в том же учреждении в период 2011–2016 гг. этим же коллективом специалистов. Показанием к операции во всех случаях была морфологически верифицированная аденокарцинома ободочной кишки и прямой кишки (ПК).

РА операции выполняли с помощью роботической хирургической системы da Vinci Si (Intuitive Surgical, США). При вмешательствах по поводу аденокарциномы ПК применяли методику единого докинга (single docking), во время операции меняли позиции

роботических троакаров и рук робота на разных этапах без изменения положения консоли пациента. Применялась стандартизированная для обеих групп оперативная техника, которая описана ранее [12].

Критерии оценки включали общую продолжительность операции, для РА операций — время докинга и консольное время, кровопотерю, срок пребывания пациента в стационаре, частоту и характер осложнений, частоту конверсий. Для оценки онкологической адекватности использовали критерии, полученные при патогистологическом исследовании препарата: циркулярную границу резекции, дистальный клиренс, количество удаленных лимфатических узлов. Для анализа КО применяли метод кумулятивной суммы (CUSUM — cumulative sum) для времени операции, который позволяет выделить и количественно оценить КО. Изначально CUSUM применяли в контроле качества производственного процесса [13], в хирургии же он полезен для выявления устойчивых тенденций изменения индивидуальных показателей в сравнении с общим значением показателя, в нашем случае — времени операции [14]. Кумулятивную сумму вычисляли по формуле:

$$\text{CUSUM} = \sum (X - T),$$

где X — продолжительность каждой операции, T — средняя продолжительность операции в целом по группе, $\sum$ — сумма. Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием программного пакета для статистического анализа Statistica 6.0 (StatSoft, США). Использовали методы описательной статистики с вычислением средних значений, стандартного отклонения и стандартной ошибки среднего. При сравнении групп по количественным признакам использовали t -критерий Стьюдента для независимых групп. Сравнение групп по качественным бинарным признакам проводили с использованием критерия согласия Пирсона (χ^2). Уровень статистической значимости считали достоверным при $p < 0,05$.

Результаты

В исследование были включены данные 200 пациентов, из них 77 больным были выполнены РА вмешательства, 123 — ЛС вмешательства. Группы пациентов не имели статистически значимых различий по возрастному и половому составу, частоте сопутствующих патологий (табл. 1). По локализации опухоли группу РА операций характеризовала более высокая доля пациентов с аденокарциномой ПК (58,4 % против 37,4 % в группе ЛС операций, $p = 0,005$), статистически значимых различий по стадии, гистологическому строению и размерам опухоли между группами не отмечено.

Характер выполненных вмешательств представлен в табл. 1. В группе РА операций отмечен более высокий процент низкой передней резекции ПК по сравнению с группой ЛС операций, при этом брюшно-

Таблица 1. Общая характеристика оперированных пациентов и выполненных вмешательств

Table 1. General characteristics of operated patients and the types of the performed surgeries

Показатель Parameter		Робот-ассистированные операции (n = 77) Robotic surgeries (n = 77)	Лапароскопические операции (n = 123) Laparoscopic surgeries (n = 123)	p
Возраст пациентов, средн. (мин.—макс.), лет Age of patients, avg. (min.—max.), years		58,4 ± 13,4 (20–88)	58,1 ± 11,1 (28–82)	0,801
Пол, n (%) Gender, n (%)	мужской male	32 (41,5)	56 (45,5)	0,768
	женский female	35 (58,5)	67 (54,5)	
Индекс массы тела, средн. (мин.—макс.) Body mass index, avg. (min.—max.)		26,8 ± 5,3 (15,5–45,5)	25,4 ± 4,0 (16,9–36,3)	0,036
Локализация опухоли, n (%) Tumor localization, n (%)	правая половина, поперечная ободочная кишка right half, transverse colon	8 (10,4)	23 (18,7)	0,159
	селезеночный изгиб, нисходящая ободочная кишка splenic flexure, descending transverse colon	1 (1,3)	6 (4,9)	0,253
	сигмовидная ободочная кишка sigmoid colon	18 (23,3)	36 (29,3)	0,414
	ректосигмоидный отдел ectosigmoid junction	5 (6,5)	12 (9,7)	0,603
	прямая кишка rectum	45 (58,4)	46 (37,4)	0,005
Стадия TNM, n (%) TNM stage, n (%)	T1	7 (9,1)	6 (4,9)	0,253
	T2	13 (16,9)	21 (17,1)	0,988
	T3	54 (70,1)	87 (70,7)	0,999
	T4	3 (3,9)	9 (7,3)	0,980
	N0	56 (72,7)	89 (72,4)	0,998
	N+	21 (27,3)	34 (27,6)	
Гистологическое строение опухоли, n (%) Histological structure of the tumor, n (%)	аденокарцинома высокодифференцированная well-differentiated adenocarcinoma	11 (14,5)	8 (6,5)	0,083
	аденокарцинома умереннодифференцированная moderately differentiated adenocarcinoma	64 (84,2)	100 (81,3)	0,851
	аденокарцинома низкодифференцированная poorly differentiated adenocarcinoma	1 (1,3)	6 (4,9)	0,253
	другое other	0 (0)	9 (7,3)	0,014
Размер опухоли, средн. (мин.—макс.), см Tumor size, avg. (min.—max.), cm		3,9 ± 1,4 (1,0–7,5)	4,3 ± 1,5 (1,0–8,0)	0,063
Тип операции, n (%) Type of surgery, n (%)	правосторонняя гемиколэктомия right hemicolectomy	6 (7,8)	23 (18,7)	0,617
	резекция сигмовидной кишки sigmoid resection	17 (22,1)	34 (27,5)	0,409
	левосторонняя гемиколэктомия left hemicolectomy	3 (3,9)	9 (7,3)	0,327
	передняя резекция прямой кишки anterior rectal resection	28 (36,4)	33 (26,8)	0,159
	низкая передняя резекция прямой кишки low anterior rectal resection	22 (28,6)	6 (4,9)	<0,001

Окончание табл. 1

End of the table 1

Показатель Parameter		Робот-ассистирован- ные операции (n = 77) Robotic surgeries (n = 77)	Лапароскопические опе- рации (n = 123) Laparoscopic surgeries (n = 123)	p
Тип операции, n (%) Type of surgery, n (%)	брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки abdominal-perineal extirpation of the rectum	0	17 (13,8)	<0,001
	брюшно-анальная резекция прямой кишки abdominal-anal resection of the rectum	1 (1,3)	0	0,385
	субтотальная колэктомия subtotal colectomy	0	1 (0,8)	0,999
Комбинированные операции, n (%) Combined surgeries, n (%)		4 (5,2)	6 (4,9)	0,999
Число выполненных первичных анастомозов, n (%) Number of primary anastomoses performed, n (%)		74 (96,1)	102 (82,9)	0,006
Число выполненных концевых колостом, n (%) Number of end colostomies performed, n (%)		3 (3,9)	21 (17,1)	
Число выполненных превентивных стом, n (%) Number of preventive stomas performed, n (%)		28 (36,4)	26 (21,1)	0,022

промежностная экстирпация в группе РА операций не выполнялась ни в одном случае. Как следствие, группа РА операций характеризовалась более высоким процентом выполнения первичного колоректального анастомоза (96,1 % по сравнению с 82,9 % в группе ЛС операций, $p = 0,006$) и, соответственно, меньшей долей операций с созданием концевой колостомы. Превентивная стома (илео- или трансверзостома) была сформирована у 28 (36,4 %) пациентов после РА операций и у 26 (21,1 %) после ЛС операций ($p = 0,022$), такая разница объясняется более высокой долей выполнения низкой передней резекции в группе РА операций. При анализе подгрупп пациентов, оперированных в объеме передней резекции ПК, различий в частоте выполнения превентивной стомы не отмечено (54,9 и 46,4 % соответственно).

Пик показателя CUSUM для группы РА операций пришелся на 46-й случай (CUSUM 989,1 мин), для группы ЛС операций – на 54-й случай (CUSUM 2086,3 мин), таким образом, 1-я фаза КО для РА операций (46 вмешательства) несколько короче, чем для ЛС (54 вмешательства) (см. рисунок).

Оценка периоперационных параметров в целом по группам (табл. 2) показала, что средняя длительность РА операций больше, чем ЛС операций ($237,5 \pm 74,9$ мин против $213,5 \pm 73,1$ мин, $p = 0,024$). Значения интраоперационной кровопотери статистически значимо не различались. Конверсия на лапаротомию произведена у 3 (3,9 %) пациентов в группе РА операций и у 3 (2,9 %) пациентов в группе ЛС. Течение послеоперационного периода в группе РА вмешательств не имело существенных различий с группой ЛС вмешательств. Осложнения в послеоперационном

периоде в группе РА операций развились у 8 (10,4 %) пациентов, в группе ЛС – у 6 (4,9 %), частота несостоятельности колоректального анастомоза статистически не различалась между группами. Послеоперационной летальности в группе ЛС операций не наблюдалось, в группе РА операций умер 1 пациент (причина смерти – тромбоэмболия легочной артерии). Срок пребывания пациента в стационаре после РА и ЛС операций не различался. В послеоперационном периоде после РА операций отмечено более быстрое восстановление функции кишечника.

Оценку патоморфологических показателей удаленного препарата провели в подгруппах пациентов, оперированных по поводу аденокарциномы ПК (табл. 3). В обеих подгруппах в большинстве случаев диагностирована аденокарцинома с преобладанием умеренной степени дифференцировки. Размеры опухоли статистически значимо не различались. Опухолевого роста в проксимальном и дистальном краях препарата не обнаружено ни в одном случае. Хирургический клиренс после РА операций составил $3,2 \pm 1,1$ см, после ЛС операций – $2,3 \pm 1,2$ см (различия статистически не значимо). Качество мезоректумэктомии после РА операций в 94,1 % случаев оценено как отличное, без повреждения мезоректальной фасции; в 94,1 % случаев микроскопически подтвержден R0 край резекции. В группе ЛС операций показатели качества мезоректумэктомии (92,8 %) и частоты R0-резекции (89,3 %) статистически значимо не различались. Количество исследованных лимфатических узлов не различалось между группами ($13,6 \pm 3,7$ при РА операциях и $13,8 \pm 3,8$ при ЛС операциях).

Согласно графикам CUSUM (см. рисунок) серии операций были разделены на подгруппы соответственно

Таблица 2. Характеристика периоперационных показателей и непосредственных результатов операций в группах робот-ассистированной и лапароскопической хирургии

Table 2. Characteristics of perioperative parameters and direct results of surgeries in groups of robotic and laparoscopic surgery

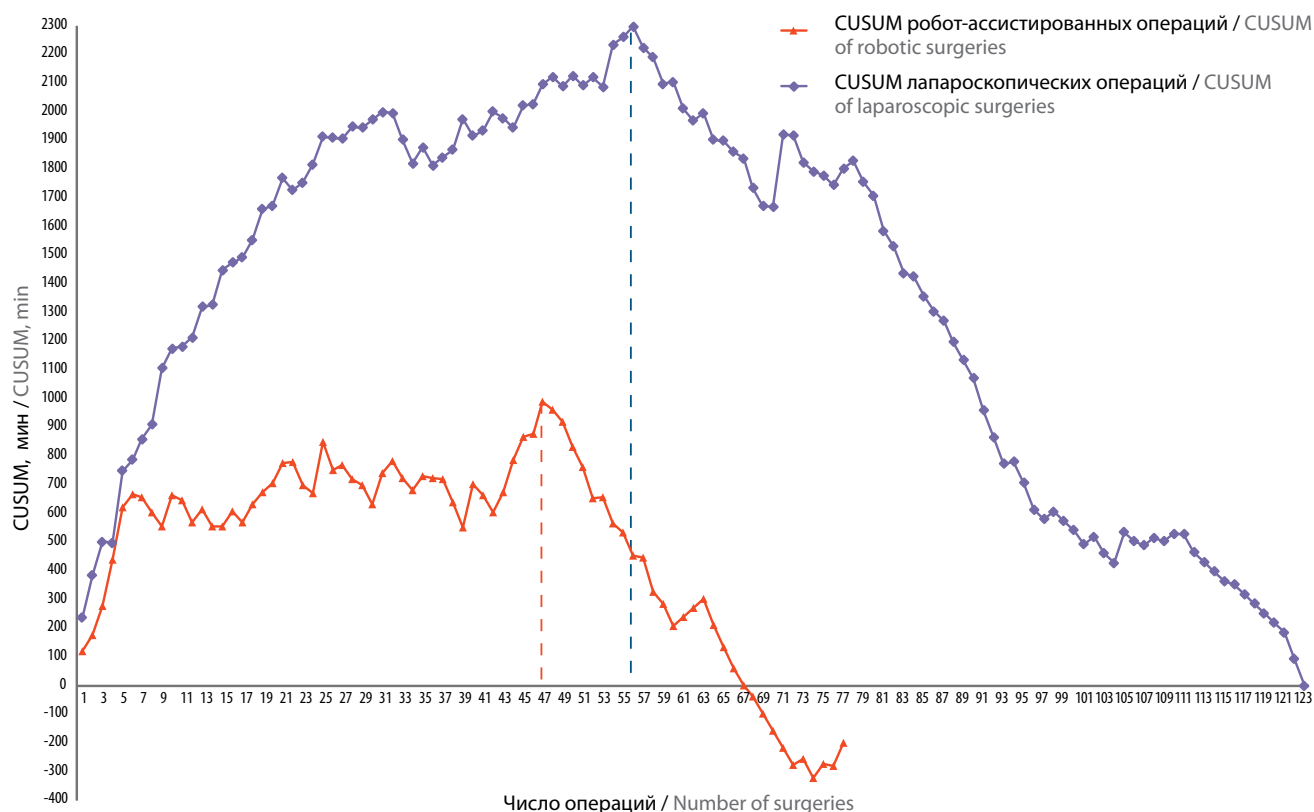
Показатель Parameter	Робот-ассистированные операции (n = 77) Robotic surgeries (n = 77)	Лапароскопические операции (n = 123) Laparoscopic surgeries (n = 123)	p
Общая продолжительность операции, мин Total duration of surgery, min	237,50 ± 74,90	213,50 ± 73,10	0,024
Время докинга, мин Docking time, min	42,40 ± 23,60	—	—
Консольное время, мин Console time, min	141,00 ± 59,10	—	—
Средний объем кровопотери, мл Average blood loss, ml	107,10 ± 41,90	122,00 ± 69,90	0,078
Частота конверсий, n (%) Conversion frequency, n (%)	3 (3,9)	3 (2,9)	0,557
Суммарное число послеоперационных осложнений, n (%): Total number of postoperative complications, n (%):	8 (10,4)	6 (4,9)	0,077
тромбоз легочной артерии, n (%) pulmonary artery thromboembolism, n (%)	1 (1,3)	0	0,385
несостоятельность колоректального анастомоза, n (%) inconsistency of colorectal anastomosis, n (%)	4 (5,2)	5 (4,1)	0,736
перфорация кишки, n (%) perforation of the gut, n (%)	1 (1,3)	0	0,385
кровотечение, n (%) bleeding, n (%)	0	1 (0,8)	0,999
парез кишечника, n (%) intestinal paresis, n (%)	1 (1,3)	0	0,385
колит, n (%) colitis, n (%)	1 (1,3)	0	0,385
Число летальных исходов, n (%) Number of lethal outcomes, n (%)	1 (1,3)	0	0,385
Срок пребывания пациента в стационаре, сут Time of patient's stay in hospital, days	14,20 ± 4,40	14,40 ± 4,80	0,785
Срок восстановления перистальтики, сут Time of recovery of peristalsis, days	1,07 ± 0,31	1,29 ± 0,51	0,001

фазам КО. Для группы РА операций 1-ю фазу КО составили 46 случаев, 2-ю фазу (после прохождения КО) — 31 случай. Для группы ЛС операций в 1-ю фазу включены 54 случая, во 2-ю — 69 случаев, все операции распределены в хронологическом порядке.

Оценены периоперационные параметры и послеоперационный период в зависимости от фазы КО (табл. 4). В группе РА операций в 1-й фазе КО средняя продолжительность вмешательства составила 253,6 ± 80,2 мин, во 2-й фазе — 213,5 ± 59,9 мин ($p = 0,020$), время докинга и консольное время также были статистически значимо меньше во 2-й фазе КО (47,6 ± 25,2 мин против 34,7 ± 18,8 мин ($p = 0,017$) и 156,7 ± 62,9 мин против 120,0 ± 45,6 мин ($p = 0,007$) соответственно). Средняя величина кровопотери статистически не различалась между фазами КО. Конверсия в 2 случаях была зарегистрирована в 1-й фазе КО, в 1 случае — во 2-й фазе КО ($p = 0,789$). Осложнения развились у 6 (13 %) пациентов, оперированных в 1-й фазе КО и у 2 (6,5 %), оперированных

во 2-й фазе КО ($p = 0,352$), при этом все случаи несостоятельности анастомоза ($n = 4$ (8,7 %)) развились в 1-й фазе КО. Восстановление перистальтики отмечалось на 1–3-и сутки (1,07 ± 0,3), различия между этими показателями в зависимости от фазы КО не было.

В группе ЛС операций также было отмечено уменьшение времени вмешательства: в 1-й фазе КО оно составило 251,2 ± 73,9 мин, во 2-й фазе — 184,9 ± 57,6 мин ($p = 0,001$). Отмечено статистически значимое различие в расчетной средней величине кровопотери: 140,9 ± 68,8 мл в 1-й фазе КО против 108,1 ± 67,8 мл во 2-й фазе КО, $p = 0,009$. Все случаи конверсии в группе ЛС операций отмечались в 1-й фазе КО ($p = 0,047$). Осложнения развились у 6 (4,9 %) пациентов: в 4 (7,9 %) случаях в 1-й фазе КО и в 2 (2,9 %) случаях во 2-й фазе КО ($p = 0,249$). Несостоятельность анастомоза развилась в 3 (5,6 %) случаях в 1-й фазе КО и в 2 (2,9 %) случаях во 2-й фазе КО. Восстановление перистальтики отмечалось на 1–3-и сутки (1,1 ± 0,2),



Графики кумулятивной суммы для времени операций. Пунктирными линиями указаны пиковые показатели кумулятивной суммы времени операций
Graphs of the cumulative sum for the surgery time. Dotted lines indicate peak cumulative sums of the surgery time

различий данного показателя в зависимости от фазы КО не было. Срок пребывания пациента в стационаре снизился с $16,0 \pm 3,8$ сут в 1-й фазе КО до $12,1 \pm 5,2$ сут во 2-й фазе КО ($p = 0,001$).

Статистически значимого различия при анализе патоморфологических показателей в между фазами КО для обеих групп не отмечено (табл. 5).

Обсуждение

Внедрение радикальных ЛС вмешательств у пациентов с КРР в ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» г. Краснодара началось с 2011 г., а с 2015 г. также появилась возможность выполнения РА вмешательств. РА операции выполнялись бригадой хирургов, имеющих к тому времени опыт ЛС операций при КРР. Безусловным ограничением данного исследования является его нерандомизированный ретроспективный характер. Набор пациентов в группы проводился селективно, с учетом наличия тех или иных противопоказаний к малоинвазивной операции. Анализ выявил, что по локализации опухоли группу РА операций характеризовала более высокая доля пациентов с аденокарциномой ПК, данный факт мы связываем с особенностями отбора больных. Изначально нами было принято, что реализация всех преимуществ роботической системы в большей степени возможна в хирургии рака ПК при выполнении прецизионной нервосберегающей диссекции в узких анатомических простран-

вах малого таза, что и обусловило отбор пациентов для операций и повлияло на различия групп. Особенности отбора пациентов отразились и на характере выполненных операций: в группе РА отмечен более высокий процент выполнения низкой передней резекции ПК по сравнению с группой ЛС операций, при этом брюшно-промежностная экстирпация выполнялась только лапароскопически. Эти различия повлекли за собой и различия в частоте формирования первичного колоректального анастомоза, концевой колостомы. Частота формирования превентивной стомы (илео- или трансверзостомы) при резекции ПК была одинаковой в обеих группах. В целом при оценке периоперационных параметров в нашем исследовании обе группы малоинвазивных операций оказались сопоставимы по средней величине кровопотери, частоте конверсий, при этом РА операции отличались большей средней продолжительностью. Полученные нами результаты сходны с данными литературы [15–18]. В некоторых исследованиях отмечается меньшая кровопотеря при РА операциях по сравнению с ЛС, что относится к одному из преимуществ РА технологии, однако в нашей работе это различие не было статистически значимым. На настоящий момент у нас нет объективных критериев оценки преимуществ диссекции тканей при РА операциях, однако есть субъективное ощущение хирурга о большей «сухости» операционного поля за счет точных движений

Таблица 3. Показатели патоморфологического исследования в подгруппах пациентов, оперированных по поводу рака прямой кишки

Table 3. Parameters of pathomorphological examination in subgroups of rectal cancer patients

Показатель Parameter		Робот-ассистированные операции (n = 51) Robotic surgeries (n = 51)	Лапароскопические операции (n = 56) Laparoscopic surgeries (n = 56)	p
Стадия TNM, n (%) TNM stage, n (%)	T1	3 (5,9)	6 (10,7)	0,493
	T2	8 (15,7)	9 (16,1)	0,999
	T3	38 (74,5)	36 (64,3)	0,298
	T4	2 (3,9)	5 (8,9)	0,441
	N0	39 (76,5)	40 (71,4)	0,660
	N+	12 (23,5)	16 (28,6)	
Гистологическое строение опухоли, n (%) Histological structure of the tumor, n (%)	аденокарцинома высокодифференцированная well-differentiated adenocarcinoma	6 (11,8)	8 (14,3)	0,779
	аденокарцинома умереннодифференцированная moderately differentiated adenocarcinoma	43 (84,3)	44 (78,6)	0,469
	аденокарцинома низкодифференцированная poorly differentiated adenocarcinoma	2 (3,9)	3 (5,3)	0,999
	другое other	0	1 (1,8)	0,998
Размер опухоли, средн. (мин.—макс.), см Tumor size, avg. (min.—max.), cm		3,1 ± 1,2 (1,0–5,5)	4,1 ± 1,4 (1,0–6,5)	0,093
Хирургический клиренс, см Surgical clearance, cm		3,2 ± 1,1	2,3 ± 1,2	0,149
Циркулярная граница резекции, n (%) Circular resection margin, n (%)	R0	48 (94,1)	52 (92,8)	0,999
	R1	3 (5,9)	4 (7,2)	
Число операций без повреждения мезоректальной фасции, n (%) Number of surgeries without damage to the mesorectal fascia, n (%)		48 (94,1)	50 (89,3)	0,493
Число удаленных лимфатических узлов, средн. (мин.—макс.), n Number of removed lymph nodes, avg. (min.—max.), n		13,6 ± 3,7 (6–22)	13,8 ± 3,8 (12–22)	0,514

манипуляторов, трехмерного изображения операционного поля, большого увеличения, прецизионного контроля над кровотечением. Течение послеоперационного периода, частота и характер осложнений, а также патоморфологические показатели после обоих типов малоинвазивных вмешательств в нашем исследовании не имели статистически значимых различий, что в целом соответствует имеющимся данным литературы.

КО, оцененная нами по методу CUSUM, была короче для РА операций (46 случаев), чем для ЛС операций (54 случая). Наши результаты по ЛС операциям в целом соответствуют данным литературы, согласно которым КО в ЛС колоректальной хирургии оценивается в диапазоне от 30 до 70 случаев [19–22]. Что касается КО для РА операций, в нашей работе этот показатель оказался относительно выше, чем было продемонстрировано в предыдущих исследованиях, где сообщалось, что КО РА колоректальной хирургии составляет от 15 до 35 случаев [23–25]. М.В. Bokhari и соавт. [23] после

анализа с помощью CUSUM 50 операций предположили, что КО РА колоректальной хирургии была достигнута в 15–25 случаях с 3 этапами обучения. Согласно R.M. Jimenez-Rodriguez и соавт. [25], КО у 43 пациентов с РА ректальной хирургией составила от 21 до 23 случаев. Наши результаты (46 случаев) ближе всего соответствуют данным E.J. Park и соавт. [26], где КО РА хирургии оценена как 44 случая, согласно анализу CUSUM для времени операции. Авторами не получено достоверного различия между КО ЛС и РА операций [26]. В целом нам представляется, что КО в РА колоректальной хирургии должна быть практически аналогична КО ЛС хирургии. Тот факт, что этот показатель в нашей работе оказался несколько ниже, мы связываем с тем, что хирурги, выполнявшие РА операции, уже имели опыт ЛС операций. Хотя передовые технологии роботизированной системы могут оказать положительное влияние на сокращение периода обучения, РА операциям свойственны и некоторые недостатки, которые также

Таблица 4. Характеристика периоперационных показателей и непосредственных результатов операций в зависимости от фазы кривой обучения
Table 4. Characteristics of perioperative parameters and immediate results of surgeries, depending on the phase of the learning curve

Показатель Parameter	Робот-ассистированные операции (n = 77) Robotic surgeries (n = 77)			Лапароскопические операции (n = 123) Laparoscopic surgeries (n = 123)		
	1-я фаза (n = 46) 1 st phase (n = 46)	2-я фаза (n = 31) 2 nd phase (n = 31)	p	1-я фаза (n = 54) 1 st phase (n = 54)	2-я фаза (n = 69) 2 nd phase (n = 69)	p
Общая продолжительность операции, мин Total duration of surgery, min	253,6 ± 80,2	213,5 ± 59,9	0,020	251,2 ± 73,9	184,9 ± 57,6	0,001
Время докинга, мин Docking time, min	47,6 ± 25,2	34,7 ± 18,8	0,017	—	—	—
Консольное время, мин Console time, min	156,7 ± 62,9	120,0 ± 45,6	0,007	—	—	—
Средний объем кровопотери, мл Average blood loss, ml	104,3 ± 40,6	111,2 ± 44,2	0,479	140,9 ± 68,8	108,1 ± 67,8	0,009
Частота конверсий, n (%) Conversion frequency, n (%)	2 (4,3)	1 (3,2)	0,789	3 (5,6)	0	0,047
Суммарное число послеоперационных осложнений, n (%): Total number of postoperative complications, n (%):	6 (13,0)	2 (6,5)	0,352	4 (7,4)	2 (2,9)	0,249
несостоятельность колоректального анастомоза inconsistency of colorectal anastomosis	4 (8,7)	0	0,092	3 (5,6)	2 (2,9)	0,480
Число летальных исходов, n (%) Number of lethal outcomes, n (%)	1 (2,2)	0	0,409	0	0	—
Срок пребывания пациента в стационаре, сут Time of patient's stay in hospital, days	14,8 ± 4,5	13,3 ± 4,0	0,155	16,0 ± 3,8	13,1 ± 5,2	0,001
Срок восстановления перистальтики, сут Time of recovery of peristalsis, days	1,1 ± 0,4	1,1 ± 0,2	0,354	1,2 ± 0,5	1,2 ± 0,2	0,402

могут повлиять на КО. В начальный период обучения РА хирургии врач нуждается в большем количестве знаний о роботизированной системе и в более интенсивной практике для манипулирования сложными инструментами по сравнению с обычными ЛС операциями. Отсутствие тактильного ощущения во время вмешательства также может быть препятствием для освоения манипулирования тканями в узкой полости таза в течение начального периода обучения.

При оценке периоперационных параметров в зависимости от фазы КО для РА операций выявлено статистически значимое уменьшение как общей продолжительности операции, так и времени докинга и консольного времени, что является ожидаемым результатом. Средняя величина кровопотери, частота конверсий, частота и характер осложнений, течение послеоперационного периода для РА операций статистически не различались между фазами КО. В группе ЛС операций также отмечено уменьшение продолжительности вмешательства после прохождения 1-й фазы

КО, а также статистически значимые уменьшения величин интраоперационной кровопотери и частоты конверсий. Частота и характер осложнений, течение послеоперационного периода для ЛС операций не зависели от фазы КО. Статистически значимых различий при анализе патоморфологических показателей между фазами КО для обоих типов малоинвазивных операций не отмечено. Полученные нами данные в целом соответствуют имеющимся данным литературы [24, 26].

Таким образом, результаты нашего исследования показывают приемлемую и сопоставимую для обоих типов малоинвазивных вмешательств безопасность на этапе обучения и возможность внедрения данных высокотехнологичных хирургических методик в региональном онкологическом учреждении. Отдаленные результаты РА и ЛС операций требуют дальнейшего изучения.

Выводы

При оценке периоперационных параметров и непосредственных результатов РА и ЛС операций обе

Таблица 5. Показатели патоморфологического исследования в подгруппах пациентов, оперированных по поводу рака прямой кишки, в зависимости от фазы кривой обучения

Table 5. Parameters of pathomorphological examination in subgroups of colorectal cancer patients, depending on the phase of the learning curve

Показатель Parameter		Робот-ассистированные операции (n = 51) Robotic surgeries (n = 51)			Лапароскопические операции (n = 56) Laparoscopic surgeries (n = 56)		
		1-я фаза (n = 30) 1 st phase (n = 30)	2-я фаза (n = 21) 2 nd phase (n = 21)	p	1-я фаза (n = 32) 1 st phase (n = 32)	2-я фаза (n = 24) 2 nd phase (n = 24)	p
Стадия TNM, n (%) TNM stage, n (%)	T1	2 (6,7)	1 (4,7)	0,639	4 (12,5)	2 (8,3)	0,691
	T2	3 (10,0)	5 (23,8)	0,249	3 (9,3)	6 (25,0)	0,151
	T3	24 (80,0)	14 (66,8)	0,168	22 (68,8)	11 (45,8)	0,105
	T4	1 (3,3)	1 (4,7)	0,999	3 (9,3)	5 (20,8)	0,268
	N0	23 (76,7)	16 (76,2)	0,999	21 (65,6)	19 (79,2)	0,373
	N+	7 (23,3)	5 (23,8)		11 (34,4)	5 (20,8)	
Гистологическое строение опухоли, n (%) Histological structure of the tumor, n (%)	аденокарцинома высокодифференцированная well-differentiated adenocarcinoma	5 (16,7)	1 (4,7)	0,380	5 (15,6)	3 (12,5)	0,999
	аденокарцинома умереннодифференцированная moderately differentiated adenocarcinoma	24 (80,0)	19 (90,5)	0,445	26 (81,3)	18 (75,0)	0,744
	аденокарцинома низкодифференцированная poorly differentiated adenocarcinoma	1 (3,3)	1 (4,8)	0,999	1 (3,1)	2 (8,3)	0,571
	другое other	0	0	—	0	1 (4,2)	0,429
Размер опухоли, средн. (мин.—макс.), см Tumor size, avg. (min.—max.), cm		3,0 ± 1,1 (1,0—5,0)	3,2 ± 1,2 (1,0—5,5)	0,736	3,6 ± 1,8 (1,0—5,5)	4,2 ± 1,4 (1,0—6,5)	0,528
Хирургический клиренс, см Surgical clearance, cm		2,9 ± 1,0	3,3 ± 1,7	0,871	2,1 ± 1,0	2,4 ± 1,2	0,694
Циркулярная граница резекции, n (%) Circular resection margin, n (%)	R0	28 (93,3)	20 (95,2)	0,999	29 (90,6)	23 (95,8)	0,627
	R1	2 (6,7)	1 (4,8)		3 (9,4)	1 (4,2)	
Число операций без повреждения мезоректальной фасции, n (%) Number of surgeries without damage to the mesorectal fascia, n (%)		27 (90,0)	21 (100,0)	0,259	28 (87,5)	22 (91,7)	0,691
Число удаленных лимфатических узлов, средн. (мин.—макс.), n Number of removed lymph nodes, avg. (min.—max.), n		12,3 ± 4,2 (6—20)	13,7 ± 3,6 (11—22)	0,614	14,1 ± 4,2 (13—20)	13,6 ± 3,4 (12—22)	0,271

технологии оказались сопоставимы между собой по большинству показателей. КО для РА операций, по нашим данным, была короче, чем для ЛС. Существ-

венных различий в периоперационных параметрах и послеоперационных результатах между типами операций и между фазами КО не отмечено.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med* 2004;350(20):2050–9. DOI: 10.1016/j.ctrv.2004.09.001.
2. Veldkamp R., Kuhry E., Hop W.C. et al. Laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: short-term outcomes of a randomized trial. *Lancet Oncol* 2005;6(7):477–84. DOI: 10.1016/S1470-2045(05) 70221-7.
3. Colon Cancer Laparoscopic or Open Resection Study Group. Survival after laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: long-term outcome of a randomized clinical trial. *Lancet Oncol* 2009;10(1):44–52. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70310-3.
4. Guillou P.J., Quirke P., Thorpe H. et al. Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicenter, randomized controlled trial. *Lancet* 2005;365(9472):1718–26. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)66545-2.
5. Buunen M., Bonjer H.J., Hop W.C. et al. COLOR II: a randomized clinical trial comparing laparoscopic and open surgery for rectal cancer. *Dan Med Bull* 2009;56(2):89–91. PMID: 19486621.
6. Bonjer H.J., Deijen C.L., Abis G.A. et al. A randomized trial of laparoscopic versus open surgery for rectal cancer. *N Engl J Med* 2015;372(14):1324–32. DOI: 10.1056/NEJMoa1414882.
7. Weber P.A., Merola S., Wasielewski A. et al. Telerobotic-assisted laparoscopic right and sigmoid colectomies for benign disease. *Dis Colon Rectum* 2002;45(12):1689–96. DOI: 10.1097/01.DCR.0000037657.78153.A8.
8. Blackmore A.E., Wong M.T., Tang C.L. Evolution of laparoscopy in colorectal surgery: an evidence-based review. *World J Gastroenterol* 2014;20(17):4926–33. DOI: 10.3748/wjg.v20.i17.4926.
9. Alasari S., Min B.S. Robotic colorectal surgery: a systematic review. *ISRN Surgery* 2012;2012:293894. DOI: 10.5402/2012/293894.
10. Baik S.H. Robotic colorectal surgery. *Yonsei Med J* 2008;49(6):891–6. DOI: 10.3349/ymj.2008.49.6.891.
11. Pucci M.J., Beekley A.C. Use of robotics in colon and rectal surgery. *Clin Colon Rectal Surg* 2013;26(1):39–46. DOI: 10.1055/s-0033-1333660.
12. Казанцева М.В., Мурашко Р.А., Уваров И.Б., Каушанский В.Б. Сравнительная оценка непосредственных результатов робот-ассистированных и лапароскопических операций при колоректальном раке. *Российский онкологический журнал* 2016;21(1–2): 32–7. [Kazantseva M.V., Murashko R.A., Uvarov I.B., Kaushanskiy V.B. Comparative evaluation of immediate results of robotic and laparoscopic surgeries in colorectal cancer. *Russkiy onkologicheskij zhurnal = Russian Cancer Journal* 2016;21(1–2):32–7. (In Russ.)].
13. Yap C.H., Colson M.E., Watters D.A. Cumulative sum techniques for surgeons: a brief review. *ANZ J Surg* 2007;77(7):583–6. DOI: 10.1111/j.1445-2197.2007.04155.x.
14. Biau D.J., Resche-Rigon M., Godiris-Petit G. et al. Quality control of surgical and interventional procedures: a review of the CUSUM. *Qual Saf Health Care* 2007;16(3):203–7. DOI: 10.1136/qshc.2006.020776.
15. Liao G., Zhao Z., Lin S. et al. Robotic-assisted versus laparoscopic colorectal surgery: a meta-analysis of four randomized controlled trials. *World J Surg Oncol* 2014;12:122. DOI: 10.1186/1477-7819-12-122.
16. Huang C.W., Yeh Y.S., Ma C.J. et al. Robotic colorectal surgery for laparoscopic surgeons with limited experience: preliminary experiences for 40 consecutive cases at a single medical center. *BMC Surg* 2015;15:73. DOI: 10.1186/s12893-015-0057-6.
17. Araujo S.E., Seid V.E., Klajner S. Robotic surgery for rectal cancer: current immediate clinical and oncological outcomes. *World J Gastroenterol* 2014;20(39):14359–70. DOI: 10.3748/wjg.v20.i39.14359.
18. Trinh B.B., Hauch A.T., Buell J.F., Kandil E. Robot-assisted versus standard laparoscopic colorectal surgery. *JSLs* 2014;18(4):e2014.00154. DOI: 10.4293/JSLs.2014.00154.
19. Bege T., Lelong B., Esterni B. et al. The learning curve for the laparoscopic approach to conservative mesorectal excision for rectal cancer: lessons drawn from a single institution's experience. *Ann Surg* 2010;251(2):249–53. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181b7fdb0.
20. Kayano H., Okuda J., Tanaka K. et al. Evaluation of the learning curve in laparoscopic low anterior resection for rectal cancer. *Surg Endosc* 2011;25(9):2972–79. DOI: 10.1007/s00464-011-1655-8.
21. Akiyoshi T., Kuroyanagi H., Ueno M. et al. Learning curve for standardized laparoscopic surgery for colorectal cancer under supervision: a single-center experience. *Surg Endosc* 2011;25(5):1409–14. DOI: 10.1007/s00464-010-1404-4.
22. Ito M., Sugito M., Kobayashi A. et al. Influence of learning curve on short-term results after laparoscopic resection for rectal cancer. *Surg Endosc* 2009;23(2):403–8. DOI: 10.1007/s00464-008-9912-1.
23. Bokhari M.B., Patel C.B., Ramos-Valadez D.I. et al. Learning curve for robotic-assisted laparoscopic colorectal surgery. *Surg Endosc* 2011;25(3):855–60. DOI: 10.1007/s00464-010-1281-x.
24. Akmal Y., Baek J.H., McKenzie S. et al. Robot-assisted total mesorectal excision: is there a learning curve? *Surg Endosc* 2012;26(9):2471–6. DOI: 10.1007/s00464-012-2216-5.
25. Jimenez-Rodriguez R.M., Diaz-Pavon J.M., de la Portilla de Juan F. et al. Learning curve for robotic-assisted laparoscopic rectal cancer surgery. *Int J Colorectal Dis* 2013;28(6):815–21. DOI: 10.1007/s00384-012-1620-6.
26. Park E.J., Kim C.W., Cho M.S. et al. Is the learning curve of robotic low anterior resection shorter than laparoscopic low anterior resection for rectal cancer? A comparative analysis of clinicopathologic outcomes between robotic and laparoscopic surgeries. *Medicine (Baltimore)* 2014;93(25):e109. DOI: 10.1097/MD.000000000000109.

Локализация первичной опухоли толстой кишки: есть ли принципиальные отличия?

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

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

Контакты: Михаил Юрьевич Федянин fedianinmi@mail.ru

Рак толстой кишки представляет собой гетерогенное заболевание, каждый подтип которого имеет особенности клинической картины, чувствительности к той или иной терапии и, соответственно, различный прогноз. Таким образом, можно разделить опухоли в зависимости от локализации — исходящие из левых или правых отделов толстой кишки. Проксимальные и дистальные отделы толстой кишки имеют различный эмбриогенез, что определяет границу между правым и левым отделами на уровне дистальной и средней трети поперечной ободочной кишки. В литературе достаточно данных для того, чтобы говорить не только о наличии различий в эмбриогенезе. Опухоли толстой кишки, развивающиеся в правых и левых отделах, различаются эпидемиологически, клинко-патоморфологически, молекулярно-генетически. Это, возможно, определяет и различия подходов в скрининге, профилактике и лечении опухолей. Целью данного обзора явился анализ различий между опухолями толстой кишки с различной локализацией и определение, оказывает ли влияние на лечебные и профилактические подходы такое разделение рака толстой кишки в клинической практике.

Ключевые слова: рак толстой кишки, локализация первичной опухоли, микрофлора толстой кишки, таргетная терапия

DOI: 10.17650/2220-3478-2017-7-3-35-48

Localization of the primary tumor of the colon: are there essential differences?

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

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

Colon cancer is a heterogenous disease with each subtype having a distinct clinical picture and, consequently, different prognosis. Therefore, the tumors can be classified according to their localization: as emerging from the left or right side of the colon. The proximal and distal colon have different embryogenesis which determines the boundary between the right and left colon at the level of the distal margin of the middle third of the colon. In literature, there's enough data to consider other differences apart from embryogenesis. Right- and left-side colon tumors differ epidemiologically, clinically and pathomorphologically, molecularly and genetically. This, presumably, explains differences in screening, prevention, and treatment of these tumors. The objective of this review is to analyze differences between colon tumors with different localizations and to determine if such subdivision of colon cancer in clinical practice affects treatment and prevention approaches.

Key words: colon cancer, primary tumor localization, colon microflora, targeted therapy

Введение

За последние несколько лет возрос интерес к отличиям течения злокачественных опухолей, исходящих из проксимальных и дистальных отделов толстой кишки. Эти отделы имеют различный эмбриогенез, что определяет границу между ними на уровне дистальной и средней трети поперечной ободочной кишки. То есть к правым отделам относятся слепая кишка, восходящий отдел ободочной кишки и проксимальная часть поперечной ободочной кишки, к левым — селезеночный изгиб поперечной ободочной кишки, нисходящий отдел ободочной кишки, сигмовидная и прямая кишка.

В эмбриогенезе правые отделы толстой кишки развиваются из средней кишки (midgut), а левые — из задней (hindgut). Это определяет и особенности

кровообращения: в правые отделы толстой кишки кровь поступает по верхней брыжеечной артерии, в левые — из нижней брыжеечной артерии. Некоторые исследователи, подчеркивая анатомические особенности прямой кишки (отсутствие серозной оболочки, большой объем регионарной клетчатки), говорят о необходимости выделения 3 различных подтипов опухоли в зависимости от локализации: рак правой половины ободочной кишки, рак левой половины ободочной кишки и рак прямой кишки [1].

В 1990 г. J.A. Bufill предположил, что анатомические отличия и эмбриологическая природа колоноцитов различных отделов толстой кишки могут определять различия в предрасположенности эпителия к различным карциногенам, различия в биологии и патофизиологических аспектах опухолей, исходящих

из рассматриваемых отделов кишки. Уже давно было замечено, что опухоли правосторонней локализации чаще развиваются у пожилых людей и женщин, как правило, большего размера и чаще ассоциированы с токсико-анемическим синдромом [2].

При локализации опухоли справа чаще выявляются метастазы по брюшине, при левых локализациях метастазы чаще поражают легкие и печень [3]. Более того, R. Konopke и соавт. показали, что метастазы при правосторонней локализации опухолей чаще поражают правую долю печени, при левосторонней — в большинстве случаев встречается билобарное поражение [4].

Ряд исследователей выявили, что при локализации опухоли в левой половине толстой кишки чаще выявляется высокая концентрация опухолевой ДНК в кале [5]. Также разнятся и метаболические изменения: в опухолевых клетках правой половины толстой кишки в большинстве случаев встречается экспрессия генов гликолиза [6], подтверждены различия и в микрофлоре различных отделов опухоли [7].

Опухоли в зависимости от локализации различаются по эпигенетическим изменениям, мутационному статусу генов, экспрессионным данным [2, 8–16].

Таким образом, существует достаточно данных для того, чтобы говорить не только о наличии различий в эмбриогенезе: опухоли толстой кишки, развивающиеся в правых и левых отделах, различаются эпидемиологически, клинко-патоморфологически, молекулярно-генетически. Это, возможно, определяет и различия подходов в скрининге, профилактике и лечении опухолей.

Целью данного обзора явился анализ особенностей опухолей толстой кишки с различной локализацией и определение, оказывает ли влияние на лечебные и профилактические подходы такое разделение рака толстой кишки в клинической практике.

Популяционные данные

Следует отметить, что при продолжающемся снижении общей заболеваемости раком толстой кишки частота развития опухолей в правых отделах не меняется последние два десятилетия. Аналогичные данные были получены и при анализе показателей смертности [17–19].

При анализе базы данных онкологических заболеваний США были отобраны 57 847 больных раком толстой кишки: у 43,5 % опухоль локализовалась в правых отделах (до селезеночного изгиба ободочной кишки), у 37,7 % — в левых отделах ободочной кишки, еще у 18,8 % — в прямой кишке. Медиана периода наблюдения за пациентами составила 3,2 года. При сравнении особенностей опухолей с различной локализацией было выявлено, что правосторонний рак был характерен для женщин (58,4 %), ассоциирован с низкой степенью дифференцировки (20,9 %),

наличием муцинозного компонента в опухоли (14,9 %), возрастом старше 70 лет (62,3 %), распространенной стадией заболевания на момент диагностики (II–IV стадия у 72,1 %), чаще встречались представители негроидной расы (13,2 %). Канцер-специфическая выживаемость была выше при локализации первичной опухоли справа при I–II стадиях заболевания, среди пациентов старше 70 лет и при муцинозном гистотипе. В остальных случаях выживаемость была выше при локализации опухоли слева или в прямой кишке. Следует отметить, что значимых различий по клиническим и морфологическим характеристикам и выживаемости между больными с локализацией опухоли слева и в прямой кишке не выявлено, т. е. этих пациентов можно объединять в одну группу [20]. Такие особенности выживаемости в зависимости от стороны поражения толстой кишки были подтверждены и в других работах [21, 22]. В то же время в исследовании PETACC-8 (сравнение режимов FOLFOX ± цетуксимаб в адьювантном режиме при III стадии заболевания) данные по локализации опухоли и результаты молекулярного анализа были известны у 1969 пациентов. Авторы отметили, что влияние локализации на общую выживаемость (отношение рисков (ОР) 1,25; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,02–1,54; $p = 0,03$) определялось не безрецидивной выживаемостью (она была одинакова между сравниваемыми группами), а выживаемостью после прогрессирования. Именно выживаемость после прогрессирования в группе правосторонней локализации опухоли была наименьшей (ОР 1,54; 95 % ДИ 1,23–1,93; $p = 0,001$). В работе [23] указано, что если у пациентов отсутствуют мутации в генах *RAS* и *BRAF*, то при локализации опухоли в проксимальных отделах безрецидивная выживаемость была значимо меньше (ОР 1,39; 95 % ДИ 1,01–1,92; $p = 0,04$), нежели у больных с мутированными генами (ОР 0,77; 95 % ДИ 0,63–0,95; $p = 0,01$).

Что же касается муцинозного компонента опухоли, то данные литературы по прогностическому значению данного гистологического варианта разнятся. В одной из работ подчеркиваются положительная ассоциация между наличием муцинозного компонента и длительной выживаемостью среди пациентов с локализацией опухоли справа ($p < 0,001$) и отсутствие влияния на выживаемость при локализации первичной опухоли слева [24]. В другом исследовании подобных взаимосвязей не обнаружено [25]. Это можно объяснить частым сочетанием муцинозного характера опухоли с наличием микросателлитной нестабильности — благоприятного прогностического фактора при ранних стадиях болезни. Отметим, что в исследовании J.W. Huh и соавт. при многофакторном анализе признаков, влияющих на выживаемость, в популяции больных ($n = 543$) со стадиями T1 и T2 единственным независимым прогностическим фактором явилась

локализация первичной опухоли, тогда как экспрессия p53 и состояние микросателлитной нестабильности утратили свое значение [26].

Возвращаясь к возрастным отличиям, следует подчеркнуть, что и в других работах при опухолях правосторонней локализации возраст пациентов был выше [27–31]. Объяснение данного феномена, возможно, лежит как в большем размере просвета проксимальных отделов толстой кишки, так и в более длительном периоде времени с момента возникновения и диагностирования заболевания. Опухоли правосторонней локализации длительное время могут протекать бессимптомно по сравнению с левосторонними, когда чаще наблюдается развитие болевого синдрома, явления непроходимости и при которых чаще проводятся экстренные оперативные вмешательства. Сроки с момента появления правосторонней опухоли до развития симптомов болезни в среднем составляют 4,5–5,8 года [32]. Другой причиной поздней диагностики данных опухолей можно считать и более низкую точность колоноскопии [33].

По данным других популяционных исследований, локализация первичной опухоли в правых отделах также была ассоциирована с расой (негроидная) и наличием у больных сахарного диабета. Локализация опухоли слева была характерна для представителей европеоидной расы, курящих и злоупотребляющих алкоголем [34–38].

Различия в микрофлоре

В последние годы все большее внимание уделяется возможной взаимосвязи микрофлоры кишки с канцерогенезом. Отмечается значимое увеличение содержания бактерий от проксимальных отделов толстой кишки к дистальным. При этом для опухолей правых отделов толстой кишки характерны такие микроорганизмы, как *Prevotella*, *Pyramido-bacterium*, *Selenomonas* и *Peptostreptococcus*, тогда как для левых — *Fusobacterium*, *Escherichiae*, *Shigella* и *Leptotrichia*. При локализации опухоли слева чаще отмечается инфицирование *Helicobacter pylori*, справа — *Escherichia coli* филогруппы B2 [39]. Ряду бактерий приписываются прямые проонкогенные способности по ремоделированию локального иммунного ответа в слизистой оболочке толстой кишки. Чаще всего в работах фигурирует такой штамм, как *Bacteroides fragilis* [40]. Этот энтеротоксигенный микроорганизм способен продуцировать токсин, представляющий собой металлопротеиназу. Последняя может активировать в колоноцитах wnt-сигнальный путь, секрецию эпителиальными клетками толстой кишки интерлейкина 8 и TGF- β , разрушает E-кадгерин-ассоциированные межклеточные контакты и индуцирует явления колита в эксперименте на мышах [41–43].

При биопсии различных отделов толстой кишки у 150 пациентов, которым было показано проведение колоноскопии, отмечено преимущественное наличие

данного типа микроорганизмов в биоптате из левой половины толстой кишки ($p < 0,01$), что также было ассоциировано с выявлением полипов с дисплазией эпителия III степени и наличием тубуловиллезных аденом [44]. Еще в 2 работах отмечена ассоциация между частотой инфицирования *B. fragilis* и выявлением рака толстой кишки [45, 46].

С.М. Dejea и соавт. также выявили ассоциацию наличия аденом и злокачественных опухолей толстой кишки с наличием инвазивных полимикробных бактериальных структур (биопленок). Причем последние чаще регистрировали при локализации опухолей в правых отделах (86 % против 12 %). Интересно, что у пациентов с опухолями, ассоциированными с наличием биопленок, эти биопленки определялись не только на опухоли, но и на прилегающих участках неизменной стенки толстой кишки. Присутствие таких агрегатов бактерий было ассоциировано с уменьшением экспрессии E-кадгерина и усилением секреции клетками эпителия интерлейкина 6, активации Stat3 и пролиферации эпителиальных клеток кишечных крипт. Последнее показывает, что наличие биопленок создает условия для воспаления и поддерживает его, что может приводить к озлокачествлению аденом [47].

Молекулярные отличия

Так как правые и левые отделы толстой кишки имеют эмбриональные отличия, экспрессионный профиль генов эпителиальных клеток правой и левой половины также различается. Особенно это касается сравнения эпителия слепой и прямой кишки, где разница в экспрессии выявляется для 154 генов [48].

Различия в выживаемости пациентов в зависимости от локализации первичной опухоли ряд экспертов объясняют тем фактом, что при правосторонней локализации чаще встречаются опухолевые клетки с фенотипом стволовых, которые более резистентны к химиотерапии. В 2016 г. J. Hu и соавт. изучили экспрессию маркеров стволовых опухолевых клеток OCT-4 (POU family of transcription factors, class 5, factor 1) и ABCG2 (ATP-binding cassette sub-family G member 2) в клеточных линиях и в опухолях правосторонней локализации у 110 пациентов. OCT-4 вовлечен в процессы канцерогенеза и эмбриогенеза, участвует в поддержании стволовых свойств клетками, а ABCG2, являясь мембранным транспортным белком, выводит химиопрепараты из клеток, тем самым определяя их химиорезистентность [49, 50]. Авторы исследования подтвердили связь между экспрессией обоих маркеров и низкой безрецидивной выживаемостью [51].

Злокачественные опухоли правой половины толстой кишки чаще развиваются из зубчатых аденом/полипов — SSA/P (sessile serrated adenoma/polyp). При морфологическом анализе 5602 образцов злокаче-

венных опухолей толстой кишки, полученных при колоноскопии, в 2000–2005 гг. SSA/P составили 1,2 %, в 2014 г. — 1,4 %. При этом 86,8 % всех вариантов данных полипов как причин рака толстой кишки были расположены в правых отделах толстой кишки, чаще у женщин и пациентов старшей возрастной группы. Исследователи также отметили, что частота встречаемости рака толстой кишки в правых отделах не изменилась за последние 15 лет: 35,4 % в 2000–2004 гг. и 34,1 % в 2014 г. ($p > 0,05$) [52].

Даже различные наследственные генетические синдромы отличаются в преимущественной локализации первичных опухолей в толстой кишке. Так, наследственный неполипозный рак толстой кишки (синдром Линча) чаще поражает правые отделы, а рак на фоне семейного аденоматозного полипоза чаще развивается в левых отделах [11, 53].

По данным крупного исследования [54], включившего 1413 пациентов, мутация в гене *KRAS* чаще встречается при правосторонней локализации (29 % против 20 %; $p < 0,01$). В другой работе ($n = 1913$), где в одну группу были объединены пациенты с поражением левой стороны ободочной кишки и прямой кишки, различий в частоте мутаций в гене *KRAS* по сравнению с больными с поражением правой половины обнаружено не было. Однако при сравнении опухолей правой и левой сторон ободочной кишки мутации в гене *KRAS* выявлялись чаще справа: 40 % против 28 %. При этом максимальная частота мутаций в гене *KRAS* зарегистрирована среди больных с локализацией первичной опухоли в слепой кишке и селезеночном изгибе ободочной кишки [55] (табл. 1).

Известно, что у 2/3 пациентов с мутацией в гене *BRAF* первичная опухоль локализуется в правых отделах (68 % против 32 %), тогда как при «диком» типе гена *BRAF* ситуация строго обратная [58]. Для того чтобы понять, отличается ли клиническое течение рака толстой кишки с мутацией в гене *BRAF* в зависи-

мости от локализации первичной опухоли, исследователями из США были сформированы следующие группы пациентов: с мутацией в гене *BRAF* и локализацией опухоли справа, с мутацией в гене *BRAF* и локализацией опухоли слева и аналогичные 2 группы — с «диким» типом гена *BRAF*. Всего в исследование были включены 120 пациентов, из них 40 — с мутацией в гене *BRAF*. При сравнении пациентов с мутацией в гене *BRAF* было выявлено, что правая локализация первичной опухоли ассоциирована с женским полом; по другим клиническим факторам различий не было выявлено. При «диком» типе гена *BRAF* и локализации первичной опухоли справа по месту локализации метастазов группы не различались. При локализации опухоли слева и наличии мутации в гене *BRAF* реже выявляли метастазы в печени (42 % против 79 %; $p = 0,024$), но чаще регистрировали асцит (58 % против 12 %; $p = 0,0038$) и метастазы по брюшине (42 % против 17 %; $p = 0,1$). Отметим, что независимо от мутационного статуса гена *BRAF* неизмеряемые по критериям RECIST проявления болезни были в большей степени характерны для опухолей с локализацией справа ($p = 0,12$) [59]. Частота встречаемости мутаций в гене *BRAF* нарастает при локализации опухоли в слепой кишке, восходящем отделе, достигает максимума при локализации в печеночном изгибе ободочной кишки, затем прогрессивно снижается и является казуистически редким событием при раке прямой кишки [55].

Отмечена связь наличия мутации в гене *BRAF* с состоянием системы репарации неспаренных оснований ДНК. При микросателлитной нестабильности (молекулярном отражении наличия дефицита системы репарации неспаренных оснований) частота мутаций в гене *BRAF* доходит до 50 %, тогда как при микросателлитной стабильности присутствие мутаций в гене — событие редкое [60]. При этом только в последнем случае наличие мутации в гене *BRAF* ассоциировано

Таблица 1. Частота возникновения мутаций в генах *KRAS*, *BRAF*, дефицита системы репарации неспаренных оснований (dMMR)

Table 1. Rate of mutations in the *KRAS*, *BRAF* genes, deficient mismatch repair (dMMR) system

Исследование Study	Число пациентов, <i>n</i> Number of patients, <i>n</i>	Правые отделы, % Right side, %			Левые отделы, % Left side, %		
		mKRAS	mBRAF	dMRR	mKRAS	mBRAF	dMRR
J. Tajeb и соавт. [22]*	1869	56,6	19,7	—	46,2	5,7	—
W.S. Samowitz и соавт. [54]	1413	36,0	—	—	26,8	—	—
G. Hutchins и соавт. [55]	1913	40,0	17,0	26,0	28,0	2,0	3,0
J. Peng и соавт. [56]	400	62,5	10,5	19,8	41,7	3,4	6,6
F.A. Sinicrope и соавт. [57]	832	45,7	21,0	12,3	35,9	4,7	4,6

*«Дикий» тип гена *RAS*.

*Wild type *RAS*.

с низкими показателями выживаемости на ранних стадиях заболевания [61, 62].

Пациенты с опухолями с высоким уровнем микросателлитной нестабильности имеют отличающиеся их фенотипические характеристики: проксимальная локализация первичной опухоли, низкая дифференцировка, муцинозный гистологический тип, выраженная лимфоцитарная инфильтрация опухоли, большая частота диплоидий и редкость потери гетерозиготности длинного плеча 18-й хромосомы [63].

Различия в выживаемости пациентов при локализации опухоли справа трудно связать только с мутацией в гене *BRAF* или наличием микросателлитной нестабильности. Такие отличия возможно объяснить обогащением популяции больных с правой локализацией опухоли с так называемым *BRAF*-подобным фенотипом или CIMP⁺ фенотипом [64].

Метаболические нарушения

Выше нами указывалось на метаболические различия в опухолевых клетках правой и левой половины толстой кишки, ассоциированные с гликолизом [6]. F. Grazisno и соавт. также подчеркивают отличия и в окислительно-восстановительном балансе между опухолями различной локализации. Внимание исследователей уделяется миелопероксидазе — ферменту, превращающему пероксид водорода (H_2O_2) в гипогалоидные кислоты и участвующему в поддержании воспалительных изменений в стенке толстой кишки. S. Mancini и соавт. отметили высокую концентрацию миелопероксидазы в слизистой оболочке толстой кишки при поражении опухолью левых отделов, что проявилось значимым повышением концентрации метаболитов активных форм кислорода в крови пациентов. Однако полученные находки несколько противоречат имеющимся клиническим данным, в которых при опухолях правых отделов толстой кишки чаще отмечаются воспалительные явления и инфильтрация лимфоцитами опухоли [65]. Аналогично и у здоровых добровольцев в правых отделах толстой кишки лимфоцитарная инфильтрация стенки кишки была выше, чем в левых [66]. Авторы статьи пришли к выводу, что такая активность миелопероксидазы в левых отделах отражает более выраженное поражение слизистой оболочки при наличии опухоли [67].

Различия в хирургии раннего рака толстой кишки в зависимости от его локализации

При ретроспективной оценке числа удаленных лимфатических узлов при ранних стадиях заболевания в зависимости от локализации первичной опухоли отмечено, что при выполнении правосторонней гемиколэктомии число удаленных лимфатических узлов было больше, чем при операциях на левой половине ободочной кишки и прямой кишки: 21 против 13 и против 15 соответственно ($p = 0,012$). Также и число

лимфатических узлов с метастазами было больше при правосторонних опухолях ($p < 0,01$) [69]. Об аналогичных находках сообщается и в других ретроспективных исследованиях [30, 69–76]. Возможно, это связано с особенностями эмбрионального развития отделов толстой кишки или наличием различий в длине брыжейки и сосудистого пучка [1, 77]. Таким образом, и стадирование заболевания при локализации опухоли в правых отделах толстой кишки при ранних стадиях проводится более тщательно.

В нескольких исследованиях выявлено, что опухоли с поражением проксимальных отделов толстой кишки чаще имеют большие размеры и перифокальное воспаление, особенно при наличии микросателлитной нестабильности. Это может являться причиной и большего числа случаев периоперационных осложнений. Так, в исследовании M. Mik и соавт. частота несостоятельности анастомоза и повторных операций в группе правосторонних опухолей составила 5,6 и 10,8 % соответственно, тогда как при локализации опухоли слева — 2,3 и 5,7 % соответственно ($p = 0,053$ и $0,037$ соответственно). В то же время число экстренных операций, связанных с осложненным течением заболевания, было выше при опухолях с локализацией в левых отделах кишки — 8,5 % против 17 % ($p = 0,006$) [31].

Большие размеры первичной опухоли справа, возможно, объясняются преимущественным плоскостным ее ростом и большим просветом кишки в проксимальных отделах и, соответственно, более длительным временем бессимптомного течения болезни. Более широкий просвет правых отделов толстой кишки и более жидкий характер кишечного содержимого определяют и меньшее число случаев urgentных вмешательств в данной группе пациентов [30, 78].

Некоторые исследователи сообщают об увеличении доли больных с коморбидностью при локализации опухоли в правых отделах и большем числе пациентов с III степенью риска по шкале оценки состояния пациента Американской ассоциации анестезиологов (ASA) [79]. Однако такие находки подтверждаются не во всех работах [31].

Эффективность антиангиогенной терапии

При комбинированном лечении химиопрепаратами и бевацизумабом в ретроспективных работах отмечены различия в показателях медианы общей выживаемости между пациентами с локализацией опухоли в правых отделах, левых отделах ободочной кишки и прямой кишки: 18,2; 23,6 и 26,2 мес соответственно ($p = 0,0004$) [80]. К выводу об эффективности добавления бевацизумаба к химиотерапии преимущественно у больных с поражением сигмовидной и прямой кишки по результатам ретроспективного анализа пришли и M.K. Voisen и соавт. [81]. Но данные различия связаны с прогностическим, а не предиктивным значени-

ем локализации опухоли. Так, поданализ 2 проспективных рандомизированных исследований III фазы по сравнению химиотерапии и комбинации химиотерапии и бевацизумаба (NO16966 и AVF2107g) подтвердил значимое улучшение выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости (в исследовании AVF2107g, но не в исследовании NO16966) при добавлении бевацизумаба вне зависимости от локализации первичной опухоли [82]. Результаты исследования MAVERICC также показали, что выживаемость без прогрессирования при локализации опухоли в левых отделах толстой кишки была выше среди пациентов, которым проводилась терапия 1-й линии FOLFIRI + бевацизумаб против FOLFOX + бевацизумаб, тогда как при поражении первичной опухолью правой половины кишки различий в зависимости от режима лечения получено не было [83].

При поданализе исследования CAIRO3 (сравнение эффективности поддерживающей терапии капецитабин + бевацизумаб против наблюдения) не у всех пациентов были доступны данные по локализации первичной опухоли. Тем не менее поддерживающая химиотерапия (капецитабин + бевацизумаб) была в одинаковой степени эффективна для пациентов с локализацией первичной опухоли как в проксимальных, так и в дистальных отделах. Это положительное влияние поддерживающей химиотерапии наблюдалось в отношении всех критериев эффективности, за исключением общей выживаемости для пациентов с локализацией опухоли слева. Так как мутационный статус генов *RAS* и *BRAF* также не был известен у всех больных, не удалось проследить ассоциацию локализации опухоли и мутационного статуса с показателями выживаемости, хотя это было бы интересно, потому что в данном исследовании было выявлено, что при наличии мутаций в генах *KRAS* поддерживающая терапия была неэффективной в отношении общей выживаемости (ОР 0,97; 95 % ДИ 0,73–1,30; $p = 0,867$) [84].

Локализация первичной опухоли не влияла на эффективность и других препаратов с антиангиогенной активностью — афлиберцепта и рамуцирумаба — в комбинации с FOLFIRI во 2-й линии терапии (исследования VELOUR и RAISE) [85, 86] и регорафениба в 3–4-й линиях [87].

Эффективность терапии анти-EGFR-антителами

К.Н. Chen и соавт. одними из первых обнаружили предикторное значение локализации первичной опухоли в отношении эффективности терапии анти-EGFR-антителами. Среди 969 больных метастатическим раком толстой кишки с «диким» типом гена *KRAS*, которым проводилась терапия цетуксимабом, по результатам многофакторного анализа выживаемость без прогрессирования (ОР 1,32; $p = 0,0072$) и общая выживаемость (ОР 1,45; $p = 0,0003$) были ниже в группе с локализацией первичной опухоли

справа [88]. Аналогично и в исследованиях R. Moretto и соавт. и F. Wang и соавт. не зарегистрировано преимуществ монотерапии цетуксимабом у больных метастатическим правосторонним раком толстой кишки с «диким» типом генов *RAS* и *BRAF* ($p < 0,001$) (табл. 2) [89, 90].

В дальнейшем исследователи стали проводить поданализы проспективно проведенных исследований с анти-EGFR-антителами при раке толстой кишки для того, чтобы подтвердить найденные отличия. При изучении взаимосвязи эффективности монотерапии цетуксимабом при «диком» типе гена *KRAS* и локализации опухоли в исследовании NCIC CO.17 отмечен выигрыш в выживаемости без прогрессирования при добавлении цетуксимаба к наилучшему поддерживающему лечению только в группе пациентов с локализацией первичной опухоли слева (медиана выживаемости без прогрессирования 5,4 мес против 1,8 мес; ОР 0,28; $p < 0,001$); антитело не показало достаточную эффективность при поражении опухолью правых отделов (медиана выживаемости без прогрессирования 1,9 мес против 1,9 мес; ОР 0,73; $p = 0,26$). Статистическая значимость влияния признака на эффективность терапии была доказана ($p_{\text{for interaction}} < 0,002$). Следует отметить, что в данном исследовании локализация опухоли не имела прогностического значения [91].

При изучении эффективности добавления панитумумаба к режиму FOLFIRI во 2-й линии терапии (исследование 20050181) анти-EGFR-антитело было максимально эффективно в подгруппе пациентов с поражением левой половины толстой кишки: медиана общей выживаемости составила 20,1 мес против 16,6 мес, медиана выживаемости без прогрессирования — 8,0 мес против 5,8 мес, объективный эффект — 49,7 % против 13,2 % ($p < 0,05$ для объективного эффекта). При локализации первичной опухоли в проксимальных отделах значимых различий в критериях эффективности от добавления панитумумаба к режиму FOLFIRI получено не было (см. табл. 2) [94, 95].

Проведен поданализ исследований по изучению эффективности добавления анти-EGFR-антител к химиотерапии в 1-й линии лечения в зависимости от локализации первичной опухоли. Так, по результатам проспективного рандомизированного исследования CRYSTAL (FOLFIRI против FOLFIRI + цетуксимаб), даже при изучении наиболее чувствительной к цетуксимабу популяции пациентов («дикий» тип генов *RAS*) моноклональное антитело не улучшало ни выживаемость без прогрессирования, ни общую выживаемость в группе пациентов с правосторонней локализацией опухоли (медиана выживаемости без прогрессирования составила 7,1 мес в группе химиотерапии против 8,1 мес в группе комбинированного лечения; ОР 0,87; $p = 0,66$; общей выживаемости — 15,0 мес против 18,1 мес; ОР 1,08; $p = 0,76$). Однако при поражении опухолью левых отделов толстой кишки эффектив-

Таблица 2. Эффективность добавления анти-EGFR-антител к химиотерапии или наилучшему поддерживающему лечению в зависимости от локализации первичной опухоли

Table 2. Effectiveness of addition of anti-EGFR-antibodies to chemotherapy or best maintenance therapy depending on primary tumor localization

Исследование Study	Дизайн исследования Study design	Число пациен- тов, n Number of patients, n	Объективный эффект, % Objective response, %		Выживаемость без прогрессирования (медиана), мес Progression-free survival (median), months		Общая выживаемость (медиана), мес Overall survival (median), months	
			Правая половина Right side	Левая половина Left side	Правая половина Right side	Левая половина Left side	Правая половина Right side	Левая половина Left side
К. Н. Chen и соавт. (ретроспективное, 3-я линия, <i>wtKRAS</i>) [89] K. H. Chen et al. (retrospective, 3 rd line, <i>wtKRAS</i>) [89]	Химиотерапия + цетуксимаб Chemotherapy + cetuximab	961	—	—	2,75	4,59*	8,07	12,62*
R. Moretto и соавт. (<i>wtRAS</i>) [90] R. Moretto et al. (<i>wtRAS</i>) [90]	Монотерапия цетуксимабом Cetuximab monotherapy	75	0	40,0*	2,3	6,6*	6,0	15,3*
F. Wang и соавт. (ретроспективное, 1-я линия, <i>wtKRAS</i>) [91] F. Wang et al. (retrospective, 1 st line, <i>wtKRAS</i>) [91]	Химиотерапия Chemotherapy	107	26,3	28,6	5,7	6,2	19,8	20,1
	Химиотерапия + цетуксимаб Chemotherapy + cetuximab		36,4	49,4*	5,6	9,1*	25,1	28,9*
F. Wang и соавт. (ретроспективное, 2-я линия, <i>wtKRAS</i>) [91] F. Wang et al. (retrospective, 2 nd line, <i>wtKRAS</i>) [91]	Химиотерапия Chemotherapy	93	11,4	10,2	4,2	3,5	13,0	12,4
	Химиотерапия + цетуксимаб Chemotherapy + cetuximab		7,1	23,5	3,3	4,2	13,4	17,1*
S. Y. Brule и соавт. (<i>wtKRAS</i>) [92] S. Y. Brule et al. (<i>wtKRAS</i>) [92]	Цетуксимаб Cetuximab	399	—	—	1,9	5,4*	6,2	10,1*
	Наилучшая поддерживающая терапия best maintenance therapy		—	—	1,9	1,8	3,5	4,8
J. F. Seligmann и соавт. (2-я линия, <i>wtKRAS</i>) [96] J. F. Seligmann et al. (2 nd line, <i>wtKRAS</i>) [96]	Иринотекан Irinotecan	685	—	—	$p_{\text{for interaction}}$ 0.13		$p_{\text{for interaction}}$ 0.35	
	Иринотекан + панитумумаб Irinotecan + panitumumab		—	—				
D. Arnold и соавт. (CRYSTAL: 1-я линия, <i>wtRAS</i>) [97] D. Arnold et al. (CRYSTAL: 1 st line, <i>wtRAS</i>) [97]	Folfiri	364	33,3	40,6	7,1	8,9	15,0	21,7
	Folfiri + цетуксимаб Folfiri + cetuximab		42,4	72,5*	8,1	12,0*	18,5	28,7*
D. Arnold и соавт. (PRIME: 1-я линия, <i>wtRAS</i>) [97] D. Arnold et al. (PRIME: 1 st line, <i>wtRAS</i>) [97]	Folfox	416	34,8	52,6	7,0	9,2	11,1	23,6
	Folfox + панитумумаб Folfox + panitumumab		42,1	67,9	7,5	12,9*	15,4	30,3*
N. Voeckx и соавт. (2-я линия, <i>wtRAS</i>) [94] N. Voeckx et al. (2 nd line, <i>wtRAS</i>) [94]	Folfiri	368	2,6	13,2	2,4	5,8	8,1	16,6
	Folfiri + панитумумаб Folfiri + panitumumab		13,3	49,7*	4,8	8,0	10,3	20,1

*Статистически значимые различия.

*Statistically significant differences.

ность добавления цетуксимаба была неоспоримой: медиана выживаемости без прогрессирования — 8,9 мес против 12,0 мес (ОР 0,5; $p < 0,001$), медиана общей выживаемости — 28,7 мес против 21,7 мес (ОР 0,65; $p = 0,002$). В то же время частота объективных ответов была всегда выше в группе цетуксимаба независимо от локализации первичной опухоли: справа — 42,4 % против 33,3 % ($p = 0,43$), слева — 66,3 % против 38,6 % ($p < 0,001$) [96].

Несколько отличаются от других результаты исследования PICCOLO — сравнения комбинации иринотекана с панитумумабом и иринотекана в монорежиме во 2–3-й линиях терапии среди пациентов с «диким» типом гена *KRAS*. Отмечено незначимое улучшение выживаемости без прогрессирования от добавления панитумумаба независимо от локализации первичной опухоли. Тем не менее имелась тенденция по влиянию локализации опухоли на эффективность панитумумаба в отношении выживаемости без прогрессирования ($p_{\text{for interaction}} = 0,13$) [92] (см. табл. 2).

Наличие большого числа работ по изучению зависимости эффективности анти-EGFR-антител от локализации первичной опухоли при метастатическом раке толстой кишки определило необходимость выполнения метаанализа. Авторы метаанализа проспективных исследований III фазы (CRYSTAL, PRIME) по изучению добавления анти-EGFR-антител к химиотерапии в 1-й линии подтвердили, что цетуксимаб или панитумумаб значимо снижают риск прогрессирования и смерти только при локализации опухоли в левых отделах толстой кишки: ОР 0,69; $p < 0,0001$ и ОР 0,62; $p = 0,0068$ соответственно. В то же время значимого эффекта от добавления анти-EGFR-антител к химиотерапии в 1-й линии при локализации первичной опухоли справа не отмечено: ОР 0,96; $p = 0,802$ для цетуксимаба и ОР 0,82; $p = 0,307$ для панитумумаба. При этом частота объективного эффекта от добавления анти-EGFR-антител была выше независимо от локализации опухоли: ОР 2,69; $p = 0,007$ при локализации опухоли слева и ОР 1,42; $p = 0,253$ справа [97]. Добавление к этим данным результатов исследования 20050181 (2-я линия) значимо не изменило результаты метаанализа [93].

В исследовании CALGB/SWOG 80405 выявлено влияние локализации первичной опухоли не только на прогноз заболевания, но и на эффективность комбинации химиотерапии с тем или иным таргетным препаратом. Так, при «диком» типе генов *RAS* добавление цетуксимаба к химиотерапии в 1-й линии было эффективнее бевацизумаба при локализации первичной опухоли в левых отделах толстой кишки: медиана продолжительности жизни составила 39,3 мес против 32,6 мес. Тогда как при поражении опухолью правых отделов цетуксимаб значимо проигрывал бевацизумабу: 13,7 мес против 29,2 мес. Не отмечено зависимости между чувствительностью опухоли к тому или

иному режиму химиотерапии (FOLFOX или FOLFIRI) и локализацией первичной опухоли [98]. По результатам 2 других рандомизированных проспективных исследований сравнения бевацизумаба и анти-EGFR-антител (FIRE3 и PEAK) получены аналогичные данные в отношении выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости. В исследовании FIRE3, где проводили сравнение режимов FOLFIRI + цетуксимаб и FOLFIRI + бевацизумаб в рамках исследования III фазы, цетуксимаб значимо улучшал общую выживаемость только при локализации опухоли в левых отделах [96]. В исследовании PEAK (исследование II фазы по сравнению комбинации панитумумаба или бевацизумаба с FOLFOX в 1-й линии) анти-EGFR-антитело значимо улучшило выживаемость без прогрессирования в подгруппе больных с левосторонними опухолями (табл. 3) [99].

Решению вопроса о том, что лучше назначать в 1-й линии терапии метастатического рака толстой кишки с «диким» типом гена *RAS* — анти-EGFR-антитела или бевацизумаб в сочетании с химиотерапией, был посвящен отдельный раздел упомянутого выше метаанализа. Оказалось, что химиотерапия с анти-EGFR-антителами, по результатам совокупного анализа 3 исследований (CALGB/SWOG 80405, FIRE3 и PEAK), значимо снижала риск смерти и прогрессирования в группе пациентов с локализацией опухоли слева: ОР 0,71; $p = 0,0003$ и ОР 0,86; $p = 0,08$ соответственно. Тогда как при локализации опухоли справа улучшение общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования отмечено в пользу бевацизумаба: ОР 1,3; $p = 0,08$ и ОР 1,53; $p = 0,003$ соответственно. В то же время вероятность достижения объективного эффекта от добавления анти-EGFR-антител была выше независимо от локализации опухоли: RE 1,49; $p = 0,002$ при локализации опухоли слева и RE 1,2; $p = 0,432$ справа [97].

Следует отметить, что имеется и ряд негативных моментов в интерпретации проведенных метаанализов. Так, только у 37,5 % пациентов из рандомизированных исследований, вошедших в анализ, были известны данные по мутационному статусу генов *RAS*, в большинстве работ статус гена *BRAF* был неизвестен, применялись различные режимы химиотерапии. Необходимо учитывать и отсутствие первичной стратификации больных по локализации первичной опухоли в толстой кишке, которое ведет к дисбалансу сравниваемых групп по ряду прогностических факторов. Конечно же, и общее число пациентов с поражением опухолью правой половины толстой кишки было небольшим. Это, вероятно, и определило, что в большинстве работ показатель значимости влияния ($p_{\text{for interaction}}$) локализации первичной опухоли на эффективность терапии моноклональными антителами к EGFR был более 0,05 [93]. Кроме того, в основе различий, вероятно, лежат молекулярные нарушения, свойственные опухолям

Таблица 3. Эффективность добавления анти-EGFR-антител или бевацизумаба к химиотерапии в зависимости от локализации первичной опухоли (1-я линия, wtRAS [93])

Table 3. Effectiveness of addition of anti-EGFR-antibodies or bevacizumab to chemotherapy depending on primary tumor localization (1st line, wtRAS, according to [97])

Исследование Study	Дизайн исследования Study design	Число пациентов, n Number of patients, n	Объективный эффект, % Objective response, %		Выживаемость без прогрессирования (медиана), мес Progression-free survival (median), months		Общая выживаемость (медиана), мес Overall survival (median), months	
			Правая половина Right side	Левая половина Left side	Правая половина Right side	Левая половина Left side	Правая половина Right side	Левая половина Left side
CALGB 80405	Химиотерапия + бевацизумаб Chemotherapy + bevacizumab	474	39,7	57,9	10,2	11,2	29,2	32,6
	Химиотерапия + цетуксимаб Chemotherapy + cetuximab		42,3	69,4*	7,5*	12,7	13,7*	39,3*
FIRE3	FOLFIRI + бевацизумаб FOLFIRI + bevacizumab	394	50,0	61,6	9,0	10,7	23,0	28,0
	FOLFIRI + цетуксимаб FOLFIRI + cetuximab		52,6	68,6	7,6	10,7	18,3	38,3*
PEAK	FOLFIRI + бевацизумаб FOLFIRI + bevacizumab	143	50,0	57,4	12,6	11,5	23,3	32,0
	FOLFIRI + цетуксимаб FOLFIRI + cetuximab		63,6	64,2	10,3	14,6*	22,5	43,4

*Статистически значимые различия.

*Statistically significant differences.

правой половины, где чаще встречается мутация в гене *BRAF* и *CIMP*-фенотип, ниже экспрессия лигандов к рецепторам EGFR (EREG и AREG), что ассоциировано с низкой эффективностью терапии моноклональными анти-EGFR-антителами [16].

Практические рекомендации

При разработке клинических рекомендаций не всегда удается опираться на данные с высокой доказательной базой. Поэтому эксперты при их создании вынуждены учитывать и результаты ретроспективных работ, поданализов проспективных исследований, косвенного сравнения результатов различных исследований или даже серий клинических наблюдений. Примером этому может служить выделение резектабельных метастазов рака толстой кишки в печени и легких [100], а также таких критериев эффективности лечения, как степень ответа опухоли на терапию

и достижение раннего уменьшения размеров метастазов [101], выбор системной терапии при мутации в гене *BRAF*, основанный на результатах лечения <30 больных [102].

Если рассматривать популяцию пациентов с неоперабельными метастазами рака толстой кишки, то на 1-м этапе выбор терапии будет определяться функциональным статусом больного. При тяжелом состоянии пациента (ECOG 4) рекомендуется проведение симптоматической терапии. При состоянии средней степени тяжести (ECOG 2–3) и способности перенести химиотерапию можно назначить монотерапию фторпиримидинами или их комбинацию с бевацизумабом, монотерапию моноклональными анти-EGFR-антителами при отсутствии мутации в генах *RAS*, *BRAF*, локализации первичной опухоли слева или дуплеты химиотерапии в редуцированных дозах [103].

Труднее подобрать таргетный агент для пациентов в удовлетворительном состоянии. В данном случае

выбор терапии основывается не только на мутационном статусе генов *RAS* и *BRAF* в опухоли. К настоящему времени проведены 3 рандомизированных исследования сравнения комбинации химиопрепаратов с бевацизумабом или моноклональными анти-EGFR-антителами при отсутствии мутаций в гене *RAS*. Метаанализ этих исследований показал, что добавление панитумумаба или цетуксимаба к химиотерапии ассоциировано со статистически значимым повышением частоты объективных ответов и увеличением продолжительности жизни, но не выживаемости без прогрессирования [104]. Также отмечено, что назначение комбинаций с анти-EGFR-антителами приводит к более значимому уменьшению проявлений болезни, которое наступает раньше, чем на комбинациях с бевацизумабом [101, 105]. Данное наблюдение послужило основой к рекомендации применения комбинации моноклональных анти-EGFR-антител с химиотерапией в 1-й линии при «диком» типе генов *RAS* в случаях необходимости быстрого уменьшения размеров опухоли, т.е. в целях циторедукции (например, при потенциально операбельных метастазах рака толстой кишки). В клинических ситуациях, когда требуется достижение лишь контроля болезни, химиотерапевт вправе выбрать между 2 равнозначными режимами — с бевацизумабом или моноклональными анти-EGFR-антителами.

Сумятицу в такой логичный алгоритм выбора таргетного препарата в 1-й линии лечения внесли результаты исследований по ассоциации эффективности применения анти-EGFR-антител и локализации первичной опухоли в толстой кишке. Таким образом, алгоритм действий, по нашему мнению, несколько меняется, если мы говорим о пациенте с «диким» типом генов *RAS* и *BRAF*.

1. При локализации первичной опухоли в левых отделах толстой кишки и неоперабельных метастазах —

преимущество в выборе таргетного агента в 1-й линии остается за анти-EGFR-антителами независимо от цели лечения. Во 2-й и последующих линиях — ситуация та же, если ранее пациент не получал цетуксимаб или панитумумаб.

2. При локализации первичной опухоли в правых отделах толстой кишки и неоперабельных метастазах выбор лечения определяется целью терапии:

- при необходимости контроля болезни оптимальной будет комбинация бевацизумаба с химиотерапией;
- при необходимости циторедукции (потенциально операбельные метастазы, выраженный объем опухолевого поражения — необходимость достижения быстрого уменьшения опухоли) оптимальным лечением в 1-й линии будет комбинация FOLFOXIRI ± бевацизумаб или химиотерапия + анти-EGFR-антитела;
- если речь идет о 2-й и последующих линиях лечения, анти-EGFR-антитела малоэффективны. Последний вывод, однако, нельзя рассматривать как заключительное решение, так как мы должны учитывать и возможное влияние на общую выживаемость последовательности назначения моноклональных антител.

Заключение

Описанные отличия опухолей в зависимости от локализации действительно меняют клиническую практику онколога. Однако еще раз подчеркнем, что указанные рекомендации основываются на поданализах данных проспективных исследований и условиях ограниченного доступа наших пациентов к современной терапии. И только после подтверждения в проспективных работах полученных результатов можно будет четко дифференцировать назначение анти-EGFR-антител.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Benedix F, Schmidt U., Mroczkowski P. et al. Colon carcinoma — classification into right and left sided cancer or according to colonic subsite? Analysis of 29,568 patients. *Eur J Surg Oncol* 2011;37(2):134–9. DOI: 10.1016/j.ejso.2010.12.004.
2. Bufill J.A. Colorectal cancer: evidence for distinct genetic categories based on proximal or distal tumor location. *Ann Intern Med* 1990;113(10):779–88. PMID: 2240880.
3. Benedix F, Kube R., Meyer F. et al. Comparison of 17,641 patients with right- and left-sided colon cancer: differences in epidemiology, perioperative course, histology, and survival. *Dis Colon Rectum* 2010;53(1):57–64. DOI: 10.1007/DCR.0b013e3181c703a4.
4. Konopke R., Distler M., Ludwig S., Kersting S. Location of liver metastases reflects the side of the primary colorectal carcinoma. *Scand J Gastroenterol* 2008;43(2):192–5. DOI: 10.1080/00365520701677755. PMID: 17918001.
5. Teixeira Y., Lima J.M., Souza M.L. et al. Human DNA quantification in the stools of patients with colorectal cancer. *Arq Gastroenterol* 2015;52(4):293–8. DOI: 10.1590/S0004-28032015000400008. PMID: 26840470.
6. Graziano F., Ruzzo A., Giacomini E. et al. Glycolysis gene expression analysis and selective metabolic advantage in the clinical progression of colorectal cancer. *Pharmacogenomics J* 2017;17(3):258–64. DOI: 10.1038/tpj.2016.13.
7. Xu S.Z., Ding Z.J., Zhang S.F. et al. Propensity score matching-based analysis of short-term outcomes of Laparoscopic-assisted Natural Orifice Specimen Extraction for left colorectal cancer radical resection. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2016;96(20):1578–81. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.20.007.
8. Tie J., Gibbs P., Lipton L. et al. Optimizing targeted therapeutic development: analysis of a colorectal cancer patient population with the BRAF (V600E) mutation.

- Int J Cancer 2011;128(9):2075–84.
DOI: 10.1002/ijc.25555.
9. Guinney J., Dienstmann R., Wang X. et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med* 2015;21(11):1350–6.
DOI: 10.1038/nm.3967.
10. Maus M.K., Hanna D.L., Stephens C.L. et al. Distinct gene expression profiles of proximal and distal colorectal cancer: implications for cytotoxic and targeted therapy. *Pharmacogenomics J* 2015;15(4):354–62.
DOI: 10.1038/tpj.2014.73.
11. Iacopetta B. Are there two sides to colorectal cancer? *Int J Cancer* 2002;101(5):403–8.
DOI: 10.1002/ijc.10635.
PMID: 12216066.
12. Glebov O.K., Rodriguez L.M., Nakahara K. et al. Distinguishing right from left colon by the pattern of gene expression. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003;12(8):755–62.
PMID: 12917207.
13. Birkenkamp-Demtroder K., Olesen S.H., Sorensen F.B. et al. Differential gene expression in colon cancer of the caecum versus the sigmoid and rectosigmoid. *Gut* 2005;54(3):374–84.
DOI: 10.1136/gut.2003.036848.
PMID: 15710986.
14. Yamauchi M., Morikawa T., Kuchiba A. et al. Assessment of colorectal cancer molecular features along bowel subsites challenges the conception of distinct dichotomy of proximal versus distal colorectum. *Gut* 2012;61(6):847–54.
DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300865.
15. Missiaglia E., Jacobs B., D'Ario G. et al. Distal and proximal colon cancers differ in terms of molecular, pathological, and clinical features. *Ann Oncol* 2014;25(10):1995–2001.
DOI: 10.1093/annonc/mdl275.
16. Lee M., Advani S., Morris J. et al. Association of primary (1°) site and molecular features with progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) of metastatic colorectal cancer (mCRC) after anti-epidermal growth factor receptor (αEGFR) therapy. *J Clin Oncol* 2016;34(Suppl):3506–3506.
17. Cheng L., Eng C., Nieman L.Z. et al. Trends in colorectal cancer incidence by anatomic site and disease stage in the United States from 1976 to 2005. *Am J Clin Oncol* 2011;34(6):573–80.
DOI: 10.1097/COC.0b013e3181fe41ed.
18. Baxter N.N., Goldwasser M.A., Paszat L.F. et al. Association of colonoscopy and death from colorectal cancer. *Ann Intern Med* 2009;150(1):1–8. PMID: 19075198.
19. Brenner H., Hoffmeister M., Arndt V. et al. Protection from right- and left-sided colorectal neoplasms after colonoscopy: population-based study. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(2):89–95.
DOI: 10.1093/jnci/djp436.
20. Yang J., Du X.L., Li S.T. et al. Characteristics of Differently Located Colorectal Cancers Support Proximal and Distal Classification: A Population-Based Study of 57,847 Patients. *PLoS One* 2016;11(12):e0167540.
DOI: 10.1371/journal.pone.0167540.
21. Meguid R.A., Slidell M.B., Wolfgang C.L. et al. Is there a difference in survival between right- versus left-sided colon cancers? *Ann Surg Oncol* 2008;15(9):2388–94.
DOI: 10.1245/s10434-008-0015-y.
22. Weiss J.M., Pfau P.R., O'Connor E.S. et al. Mortality by stage for right- versus left-sided colon cancer: analysis of surveillance, epidemiology, and end results. Medicare data. *J Clin Oncol* 2011;29(33):4401–9.
DOI: 10.1200/JCO.2011.36.4414.
23. Taieb J., Kourie H.R., Emile J.-F. et al. Association of prognostic value of primary tumor location in stage III colon cancer with RAS and BRAF mutational status. *J Clin Oncol* 2017;35(15 suppl):3515–3515. PMID: 26705231.
24. Wang M.J., Ping J., Li Y. et al. Prognostic significance and molecular features of colorectal mucinous adenocarcinomas: a strobe-compliant study. *Medicine* 2015; 94(51):e2350.
DOI: 10.1097/MD.0000000000002350.
25. Tarantino I., Huttner F.J., Warschkow R. et al. Prognostic Relevance of Mucinous Subtype in a Population-based Propensity Score Analysis of 40,083 Rectal Cancer Patients. *Ann Surg Oncol* 2016;23(5):1576–86.
DOI: 10.1245/s10434-015-5029-7.
26. Huh J.W., Kim H.C., Kim S.H. et al. Mismatch repair system and p53 expression in patients with T1 and T2 colorectal cancer: predictive role of lymph node metastasis and survival. *J Surg Oncol* 2014;109(8):848–52.
27. Saltzstein S.L., Behling C.A. Age and time as factors in the left-to-right shift of the subsite of colorectal adenocarcinoma: a study of 213,383 cases from the California Cancer Registry. *J Clin Gastroenterol* 2007;41(2):173–7.
DOI: 10.1097/01.mcg.0000225550.26751.6a.
PMID: 17245216.
28. Benedix F., Meyer F., Kube R. et al. Right and left-sided colonic cancer – different tumour entities. *Zentralbl Chir* 2010;135(4):312–7.
DOI: 10.1055/s-0030-1247471.
29. Jess P., Hansen I.O., Gamborg M. et al. A nationwide Danish cohort study challenging the categorization into right-sided and left-sided colon cancer. *BMJ Open* 2013;3. pii: e002608.
DOI: 10.1136/bmjopen-2013-002608.
30. Christodoulidis G., Spyridakis M., Symeonidis D. et al. Clinicopathological differences between right- and left-sided colonic tumors and impact upon survival. *Tech Coloproctol* 2010;14:S45–7.
DOI: 10.1007/s10151-010-0622-z.
31. Mik M., Berut M., Dziki L. et al. Right- and left-sided colon cancer – clinical and pathological differences of the disease entity in one organ. *Arch Med Sci* 2017;13(1):157–62.
DOI: 10.5114/aoms.2016.58596.
32. Brenner H., Altenhofen L., Katalinic A. et al. Sojourn time of preclinical colorectal cancer by sex and age: estimates from the German national screening colonoscopy database. *Am J Epidemiol* 2011;174(10):1140–6.
DOI: 10.1093/aje/kwr188.
33. Singh H., Nugent Z., Demers A.A., Bernstein C.N. Rate and predictors of early/missed colorectal cancers after colonoscopy in Manitoba: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2010;105(12):2588–96.
DOI: 10.1038/ajg.2010.390.
34. Tarraga Lopez P.J., Alberio J.S., Rodriguez-Montes J.A. Primary and secondary prevention of colorectal cancer. *Clin Med Ins Gastroenterol* 2014;7:33–46.
DOI: 10.4137/CGast.S14039.
35. Steffen A., Weber M.F., Roder D.M., Banks E. Colorectal cancer screening and subsequent incidence of colorectal cancer: results from the 45 and Up Study. *Med J Aust* 2014;201(9):523–7.
PMID: 25358576.
36. Agesen T.H., Sveen A., Merok M.A. et al. ColoGuideEx: a robust gene classifier specific for stage II colorectal cancer prognosis. *Gut* 2012;1(11):1560–7.
DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301179.
PMID: 22213796.
37. De Kort S., Simons C.C., van den Brandt P.A. et al. Diabetes mellitus type 2 and subsite-specific colorectal cancer risk in men and women: results from the Netherlands Cohort Study on diet and cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016;28(8):896–903.
DOI: 10.1097/MEG.0000000000000626.
38. Nayani R., Ashktorab H., Brim H., Laiyemo A.O. Genetic Basis for Colorectal Cancer Disparities. *Curr Colorectal Cancer Rep* 2015;11(6):408–13.
DOI: 10.1007/s11888-015-0302-5.
PMID: 26997937.
39. Gao Z., Guo B., Gao R. et al. Microbiota dysbiosis is associated with colorectal cancer. *Front Microbiol* 2015;6:20.
DOI: 10.3389/fmicb.2015.00020.
40. Sears C.L., Geis A.L., Housseau F. *Bacteroides fragilis* subverts mucosal biology: from symbiont to colon carcinogenesis. *J Clin Invest* 2014;124(10):4166–72.
DOI: 10.1172/JCI72334.
41. Hwang S., Gwon S.Y., Kim M.S. et al. *Bacteroides fragilis* Toxin Induces IL-8 Secretion in HT29/C1 Cells through Disruption of E-cadherin Junctions. *Immune*

- Netw 2013;13(5):213–7.
DOI: 10.4110/in.2013.13.5.213.
42. Wu S., Powell J., Mathioudakis N. et al. *Bacteroides fragilis* enterotoxin induces intestinal epithelial cell secretion of interleukin-8 through mitogen-activated protein kinases and a tyrosine kinase-regulated nuclear factor-kappa B pathway. Infect Immun 2004;72(10):5832–9.
DOI: 10.1128/IAI.72.10.5832-5839.2004. PMID: 15385484.
43. Sanfilippo L., Li C.K., Seth R. et al. *Bacteroides fragilis* enterotoxin induces the expression of IL-8 and transforming growth factor-beta (TGF-beta) by human colonic epithelial cells. Clin Exp Immunol 2000;119(3):456–63. PMID: 10691917.
44. Purcell R.V., Pearson J., Aitchison A. et al. Colonization with enterotoxigenic *Bacteroides fragilis* is associated with early-stage colorectal neoplasia. PloS One 2017;12(2):e0171602.
DOI: 10.1371/journal.pone.0171602.
45. Boleij A., Hechenbleikner E.M., Goodwin A.C. et al. The *Bacteroides fragilis* toxin gene is prevalent in the colon mucosa of colorectal cancer patients. Clin Infect Dis 2015;60(2):208–15.
DOI: 10.1093/cid/ciu787.
46. Viljoen K.S., Dakshinamurthy A., Goldberg P., Blackburn J.M. Quantitative profiling of colorectal cancer-associated bacteria reveals associations between *fusobacterium* spp., enterotoxigenic *Bacteroides fragilis* (ETBF) and clinicopathological features of colorectal cancer. PloS One 2015;10(3):e0119462.
DOI: 10.1371/journal.pone.0119462.
47. Dejea C.M., Wick E.C., Hechenbleikner E.M. et al. Microbiota organization is a distinct feature of proximal colorectal cancers. Proc Natl Acad Sci USA 2014;111(51):18321–6.
DOI: 10.1073/pnas.1406199111.
48. LaPointe L.C., Dunne R., Brown G.S. et al. Map of differential transcript expression in the normal human large intestine. Physiol Genomics 2008;33(1):50–64. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00185.2006. PMID: 18056783.
49. Mao Q., Unadkat J.D. Role of the breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) in drug transport—an update. AAPS J 2015;17(1):65–82.
DOI: 10.1208/s12248-014-9668-6.
50. Kosaka T., Mikami S., Yoshimine S. et al. The prognostic significance of OCT4 expression in patients with prostate cancer. Hum Pathol 2016;51:1–8.
DOI: 10.1016/j.humpath.2015.12.008.
51. Hu J., Li J., Yue X. et al. Expression of the cancer stem cell markers ABCG2 and OCT-4 in right-sided colon cancer predicts recurrence and poor outcomes. Oncotarget 2017;8(17):28463–70.
52. Yang J.F., Noffsinger A.E., Agrawal D., Yang Q.-H. Colorectal cancer anatomic distribution patterns remain the same after sessile serrated adenoma/polyp considered cancer precursor: a 9-year comparison study from community-based endoscopy centers. J Gastrointest Oncol 2016;7(6):917–23.
DOI: 10.21037/jgo.2016.07.02.
53. Kim S.E., Paik H.Y., Yoon H. et al. Sex- and gender-specific disparities in colorectal cancer risk. World J Gastroenterol 2015;21(17):5167–75.
DOI: 10.3748/wjg.v21.i17.5167.
54. Samowitz W.S., Curtin K., Schaffer D. et al. Relationship of Ki-ras mutations in colon cancers to tumor location, stage, and survival: a population-based study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2000;9:1193–7. PMID: 11097226.
55. Hutchins G., Southward K., Handley K. et al. Value of mismatch repair, KRAS, and BRAF mutations in predicting recurrence and benefits from chemotherapy in colorectal cancer. J Clin Oncol 2011;29(10):1261–70.
DOI: 10.1200/JCO.2010.30.1366.
56. Peng J., Huang D., Poston G. et al. The molecular heterogeneity of sporadic colorectal cancer with different tumor sites in Chinese patients. Oncotarget 2017;8(30):49076–83.
DOI: 10.18632/oncotarget.16176.
57. Sinicrope F.A., Shi Q., Allegra C.J. et al. Association of DNA Mismatch Repair and Mutations in BRAF and KRAS With Survival After Recurrence in Stage III Colon Cancers: A Secondary Analysis of 2 Randomized Clinical Trials. JAMA Oncol 2017;3(4):472–80.
DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.5469.
58. Tran B., Kopetz S., Tie J. et al. Impact of BRAF mutation and microsatellite instability on the pattern of metastatic spread and prognosis in metastatic colorectal cancer. Cancer 2011;117(20):4623–32.
DOI: 10.1002/cncr.26086.
59. Atreya C.E., Greene C., McWhirter R.M. et al. Differential Radiographic Appearance of BRAF V600E-Mutant Metastatic Colorectal Cancer in Patients Matched by Primary Tumor Location. J Natl Compr Canc Netw 2016;14(12):1536–43. PMID: 27956538.
60. Wang L., Cunningham J.M., Winters J.L. et al. BRAF mutations in colon cancer are not likely attributable to defective DNA mismatch repair. Cancer Res 2003;63:5209–5212. PMID: 28748988.
61. Roth A., Tejpar S., Delorenzi M. et al. Prognostic role of KRAS and BRAF in stage II and III resected colon cancer: results of the translational study on the PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60-00 trial. J Clin Oncol 2009;28(3):466–74.
DOI: 10.1200/JCO.2009.23.3452.
62. Roth A., Klingbiel D., Yan P. et al. Molecular and clinical determinants of survival following relapse after curative treatment of stage II–III colon cancer (CC): results of the translational study of PET-ACC 3-EORTC 40993-SAKK 60-00 trial. J Clin Oncol 2010;28(Suppl):5248–57.
63. Tejpar S. The multidisciplinary management of gastrointestinal cancer. The use of molecular markers in the diagnosis and treatment of colorectal cancer. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2007;21(6):1071–87. DOI: 10.1016/j.bpg.2007.10.002. PMID: 18070704.
64. Popovici V., Budinska E., Tejpar S. et al. Identification of a poor-prognosis BRAF-mutant-like population of patients with colon cancer. J Clin Oncol 2012;30:1288–95. DOI: 10.1200/JCO.2011.39.5814.
65. Paski S.C., Wightman R., Robert M.E. et al. The importance of recognizing increased cecal inflammation in health and avoiding the misdiagnosis of nonspecific colitis. Am J Gastroenterol 2007;102(10):2294–9.
DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01389.x. PMID: 17608777.
66. Kirby J.A., Bone M., Robertson H. et al. The number of intraepithelial T cells decreases from ascending colon to rectum. J Clin Pathol 2003;56(2):158. PMID: 12560402.
67. Mancini S., Mariani F., Sena P. et al. Myeloperoxidase expression in human colonic mucosa is related to systemic oxidative balance in healthy subjects. Redox Rep 2017;1–9.
DOI: 10.1080/13510002.2016.1277049.
68. Vather R., Sammour T., Kahokehr A. et al. Lymph node evaluation and long-term survival in stage II and stage III colon cancer: a national study. Ann Surg Oncol 2008;16(3):585–93.
DOI: 10.1245/s10434-008-0265-8.
69. Moro-Valdezate D., Pla-Martí V., Martín-Arévalo J. et al. Factors related to lymph node harvest: does a recovery of more than 12 improve the outcome of colorectal cancer? Colorectal Dis 2013;15(10):1257–66.
DOI: 10.1111/codi.12424.
70. Fan L., Levy M., Aguilar C.E. et al. Lymph node retrieval from colorectal resection specimens for adenocarcinoma: is it worth the extra effort to find at least 12 nodes? Colorectal Dis 2011;13(12):1377–83.
DOI: 10.1111/j.1463-1318.2010.02472.x.
71. Gonsalves W.I., Kanuri S., Tashi T. et al. Clinicopathologic factors associated with lymph node retrieval in resectable colon cancer: a veterans' affairs central cancer registry (VACCR) database analysis. J Surg Oncol 2011;104(6):667–71.
DOI: 10.1002/jso.21886.
72. Kuo Y.-H., Lee K.-F., Chin C.-C. et al. Does body mass index impact the number of LNs harvested and influence long-term

- survival rate in patients with stage III colon cancer? *Int J Colorectal Dis* 2012;27(12):1625–35.
DOI: 10.1007/s00384-012-1496-5.
73. Chou J.F., Row D., Gonen M. et al. Clinical and pathologic factors that predict lymph node yield from surgical specimens in colorectal cancer: a population-based study. *Cancer* 2010;116(11):2560–70.
DOI: 10.1002/cncr.25032.
74. Kim Y.W., Jan K.M., Jung D.H. et al. Histological inflammatory cell infiltration is associated with the number of lymph nodes retrieved in colorectal cancer. *Anticancer Res* 2013;33(11):5143–50.
PMID: 24222162.
75. Sarli L., Bader G., Iusco D. et al. Number of lymph nodes examined and prognosis of TNM stage II colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2005;41(2):272–9.
DOI: 10.1016/j.ejca.2004.10.010.
PMID: 15661553.
76. Bilimoria K.Y., Palis B., Stewart A.K. et al. Impact of tumor location on nodal evaluation for colon cancer. *Dis Colon Rectum* 2008;51(2):154–61.
DOI: 10.1007/s10350-007-9114-2.
77. Destri G.L., Di Carlo I., Scilletta R. et al. Colorectal cancer and lymph nodes: the obsession with the number 12. *World J Gastroenterol* 2014;20(8):1951–60.
DOI: 10.3748/wjg.v20.i8.1951.
78. Nawa T., Kato J., Kawamoto H. et al. Differences between right- and left-sided colon cancer in patient characteristics, cancer morphology and histology. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23(3):418–23.
DOI: 10.1111/j.1440-1746.2007.04923.x.
PMID: 17532785.
79. Hansen I.O., Jess P. Possible better long-term survival in left versus right-sided colon cancer – a systematic review. *Dan Med J* 2012;59:A4444. PMID: 22677242.
80. Wong H.L., Lee B., Field K. et al. Impact of Primary Tumor Site on Bevacizumab Efficacy in Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2016;15(2):e9–e15.
DOI: 10.1016/j.clcc.2016.02.007.
81. Boisen M.K., Johansen J.S., Dehlendorff C. et al. Primary tumor location and bevacizumab effectiveness in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2013;24(10):2554–9.
DOI: 10.1093/annonc/mdt253.
82. Loupakis F., Yang D., Yau L. et al. Primary tumor location as a prognostic factor in metastatic colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2015;107(3):dju427.
DOI: 10.1093/jnci/dju427.
83. Lenz H.J., Lee F.C., Yau L. et al. MAVERICC, a phase 2 study of mFOLF-FOX6-bevacizumab (BV) vs FOLFIRI-BV with biomarker stratification as first-line (1L) chemotherapy (CT) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 2016;34(suppl 4S): abstr 493.
84. Goey K.K.H., Elias S.G., van Tinteren H. et al. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab versus observation in metastatic colorectal cancer: updated results and molecular subgroup analyses of the phase 3 CAIRO3 study. *Ann Oncol* 2017;mdx322.
85. Wirapati P., Pomella V., Vandenbosch B. et al. Velour trial biomarkers update: Impact of RAS, BRAF, and sidedness on aflibercept activity. *J Clin Oncol* 2017;35(15 suppl):3538–3538.
86. Portnoy D.C., Obermannova R., Bodoky G. et al. Exploratory analysis of left- versus right-sided colorectal carcinoma in RAISE: A randomized, double-blind, phase 3 trial of ramucirumab (RAM) + FOLFIRI versus placebo (PBO) + FOLFIRI. *J Clin Oncol* 2017;35(4 suppl):668–668.
87. Grothey A., Van Cutsem E., Sobrero A. et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (corRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013;381(9863):303–12.
DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61900-X.
88. Chen K.H., Shao Y.Y., Chen H.M. et al. Primary tumor site is a useful predictor of cetuximab efficacy in the third-line or salvage treatment of KRAS wild-type (exon 2 non-mutant) metastatic colorectal cancer: a nationwide cohort study. *BMC cancer* 2016;16:327.
DOI: 10.1186/s12885-016-2358-2.
89. Moretto R., Cremolini C., Rossini D. et al. Location of Primary Tumor and Benefit From Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Monoclonal Antibodies in Patients With RAS and BRAF Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer. *Oncologist* 2016;21(8):988–94.
DOI: 10.1634/theoncologist.2016-0084.
90. Wang F., Bai L., Liu T.S. et al. Right-sided colon cancer and left-sided colorectal cancers respond differently to cetuximab. *Chin J Cancer* 2015;34(9):384–93.
DOI: 10.1186/s40880-015-0022-x.
91. Brule S.Y., Jonker D.J., Karapetis C.S. et al. Location of colon cancer (right sided versus left-sided) as a prognostic factor and a predictor of benefit from cetuximab in NCIC CO.17. *Eur J Cancer* 2015;51(11):1405–14.
DOI: 10.1016/j.ejca.2015.03.015.
92. Seligmann J.F. Primary Tumour Location (PTL) as a prognostic and predictive factor in advanced colorectal cancer: data from 2075 patients in randomised trials. *Ann Oncol* 2014;25(suppl 4):iv172.
93. Arnold D., Lueza B., Douillard J.Y. et al. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomised trials. *Ann Oncol* 2017. [Epub ahead of print].
94. Boeckx N., Koukakis R., Op de Beeck K. et al. Primary tumor sidedness has an impact on prognosis and treatment outcome in metastatic colorectal cancer: results from two randomized first-line panitumumab studies. *Ann Oncol* 2017. [Epub ahead of print].
95. Boeckx N., Toler A., Op de Beeck K. et al. Primary tumor sidedness impacts on prognosis and treatment outcome: results from three randomized studies of panitumumab plus chemotherapy versus chemotherapy or chemotherapy plus bevacizumab in 1st and 2nd line RAS/BRAF WT mCRC. *Ann Oncol* 2016;27(6):15–42.
96. Tejpar S., Stintzing S., Ciardiello F. et al. Prognostic and predictive relevance of primary tumor location in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer: Retrospective analyses of the CRYSTAL and FIRE-3 trials. *JAMA Oncol* 2016.
DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.3797.
97. Holch J.W., Ricard I., Stintzing S. et al. The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of first-line clinical trials. *Eur J Cancer* 2017;70:87–98.
DOI: 10.1016/j.ejca.2016.10.007.
98. Venook A.P., Niedzwiecki D., Innocenti F. et al. Impact of primary (1st) tumor location on overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Analysis of CALGB/SWOG 80405 (Alliance). *J Clin Oncol* 2016;34(suppl):abstr 3504.
99. Schwartzberg L.S., Rivera F., Karthaus M. et al. PEAK: a randomized, multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wildtype KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2014;32(21):2240–7.
DOI: 10.1200/JCO.2013.53.2473.
100. Adam R., De Gramont A., Figueras J. et al. The oncosurgery approach to managing liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Oncologist* 2012;17(10):1225–39.
DOI: 10.1634/theoncologist.2012-0121.
101. Heinemann V., Stintzing S., Modest D.P. et al. Early tumour shrinkage (ETS) and depth of response (DpR) in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC). *Eur J Cancer* 2015;51(14):1927–36.
DOI: 10.1016/j.ejca.2015.06.116.
102. Cremolini C., Loupakis F., Antoniotti C. et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet*

- Oncol 2015;16(13):1306–15.
DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00122-9.
103. Van Cutsem E., Cervantes A., Adam R. et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. Ann Oncol 2016;27(8): 1386–422.
DOI: 10.1093/annonc/mdw235.
104. Khattak M.A., Martin H., Davidson A., Phillips M. Role of first-line anti-epidermal growth factor receptor therapy compared with anti-vascular endothelial growth factor therapy in advanced colorectal cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. Clin Colorectal Cancer 2015;14(2):81–90.
DOI: 10.1016/j.clcc.2014.12.011.
105. Rivera F., Karthaus M., Hecht J.R. et al. First-line treatment with modified FOLFOX6 (mFOLFOX6) + panitumumab (pmab) or bevacizumab (bev) in wild-type (WT) RAS metastatic colorectal carcinoma (mCRC): tumor response outcomes beyond RECIST. J Clin Oncol 2015;33(suppl 3): abstr 660.

Топографическая анатомия и онкологическая хирургия ободочной кишки: новое или хорошо забытое старое?

И.Л. Черниковский, Н.В. Саванович, А.А. Смирнов, А.В. Гаврилюков, О.В. Оганесян

ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68а

Контакты: Илья Леонидович Черниковский odindra@mail.ru

Статья посвящена принципам соблюдения стандартов в хирургии колоректального рака, особенностям мобилизации при местно-распространенном раке ободочной кишки и использования эмбриональных слоев в качестве анатомических ориентиров. Указываются особенности и объем лимфодиссекции при операциях на правой и левой половинах ободочной кишки, уровень пересечения основных сосудов в ходе хирургических вмешательств, критерии оценки качества выполнения мезоколонэктомии. Изучено влияние вышеуказанных факторов на общую и безрецидивную выживаемость пациентов, освещены некоторые аспекты техники выполнения мобилизации правой и левой половин ободочной кишки. Цель статьи — внести вклад в разработку методологии обучения хирургов стандартному выполнению основных этапов хирургии рака ободочной кишки с соблюдением принципов полной мезоколонэктомии с центральной перевязкой сосудов.

Ключевые слова: полная мезоколонэктомия, центральная перевязка сосудов, рак ободочной кишки, лимфодиссекция D2, D3, анатомия ободочной кишки, лапароскопическая гемиколэктомия

DOI: 10.17650/2220-3478-2017-7-3-49-55

Topographical anatomy and oncologic colon surgery: new or well forgotten old?

I.L. Chernikovskiy, N.V. Savanovich, A.A. Smirnov, A.V. Gavrilukov, O.V. Oganessian

Saint Petersburg Clinical Research Center for Specialized Medical Care (Oncology), Ministry of Health of Russia; 68a
Leningradskaya St., Pesochnyi Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia

The article is devoted to the surgery standards for colorectal cancer, specific features of colon mobilization in patients with locally advanced colon cancer and the use of germ cell layers as anatomical landmarks. We describe the features and the volume of lymph node dissection during surgeries for left and right colon, the level of central vessels ligation during intervention and the criteria for assessing the quality of mesocolic excision. We studied the impact of these factors on overall and relapse-free survival, highlighted some aspects of mobilization of the right and left colon. The objective of this article was to contribute to the development of methodological guidelines for colon cancer surgery in compliance with the principles of complete mesocolic excision with central vessels ligation.

Key words: complete mesocolic excision, central vessels ligation, colon cancer, D2, D3 lymph node dissection, anatomy of the colon, laparoscopic hemicolectomy

Введение

Известно, что 2/3 всех случаев колоректального рака приходится на ободочную кишку (ОК) [1], а заболеваемость раком ободочной кишки (РОК), если не увеличивается, то остается на прежнем высоком уровне. Однако несмотря на то что в большинстве развитых стран уровень заболеваемости РОК довольно высок, общая выживаемость больных там существенно выше, чем в развивающихся странах [2]. Такое различие в результатах лечения в равной степени обусловлено несколькими причинами: неразвитостью скрининговых программ, недостаточно широким охватом населения квалифицированной медицинской помощью, отсутствием консенсуса в стандартах хирургического лечения РОК. Последнее, безусловно, зависит от хирургов-онкологов и приводит к значительным различиям

в качестве выполняемых хирургических вмешательств и, как следствие, к вариативности результатов хирургического лечения. Доказано, что качественная хирургия позволяет значительно эффективнее влиять на результаты лечения РОК, нежели адъювантная химиотерапия.

Если обратиться к национальным стандартам оперативного лечения РОК, утвержденным в развитых странах, придется признать, что единой точки зрения на этот предмет не существует. Следуя уже сложившемуся в профессиональной среде мнению о наличии «восточного» и «западного» подходов к хирургии РОК, стоит отметить, что в рекомендациях Японского общества рака прямой и ободочной кишки (Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum, JSCCR) традиционно большее внимание уделяется объему

лимфодиссекции при относительно коротком отрезке удаляемой кишки. И, наоборот, европейские коллеги стандартно удаляют лимфатические узлы (ЛУ) 2-го порядка, предпочитая при этом выполнять расширенные в краниокаудальном направлении резекции ОК, уделяя большее внимание площади и целостности удаляемой брыжейки ОК.

В последнее время широко обсуждаются и внедряются в лечебную практику дополнительные критерии оценки качества и относительно новые принципы хирургических вмешательств при РОК. Основой этих изменений во многом явился пересмотр фундаментальных взглядов на топографическую анатомию и эмбриологию органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

Мезоколон как самостоятельный орган

Сегодня все большее внимание уделяется качеству удаляемого препарата как самостоятельной переменной, определяющей отдаленные результаты лечения. Это подчеркивает необходимость более детального изучения анатомии мезоколон. Недавние исследования показали, что мезоколон сохраняется во взрослом возрасте как отдельная анатомическая структура, непрерывная от илеоцекального угла к ректосигмоидному переходу, с четко выраженными мезоколическими, фасциальными и ретроперитонеальными компонентами. При этом диссекция в мезофасциальном (пространство между фасцией Тольдта и прилежащей мезоколон) и ретрофасциальном (пространство между фасцией Тольдта и лежащим ниже забрюшинным пространством) слоях имеет решающее значение при мобилизации мезоколон и толстого кишечника [3, 4].

Нет сомнений в том, что хирургическая эмбриология и анатомия всегда играли ключевую роль в колоректальной хирургии. В 1885 г. F. Treves заявил, что правая половина первичной брыжейки толстой кишки в ходе эмбриогенеза сливается с примитивной задней париетальной брюшиной с последующей облитерацией пространства между этими эмбриональными структурами [5]. Данные представления опровергли сначала C. Toldt и соавт. в 1919 г. [6], а затем и E.D. Congdon и соавт. в 1942 г. [7], которые показали, что брыжейка сохраняется во взрослом возрасте не только у поперечной ободочной и сигмовидной кишок, но по всей длине тонкого и толстого кишечника, будучи отделенной от задней париетальной брюшины рыхлым соединительнотканым слоем, именуемым фасцией Тольдта. Позже J. Goligher описал возможность отделить толстую кишку и ее брыжейку к средней линии, восстанавливая ее примитивное эмбриологическое расположение до вращения, подтверждая тем самым концепцию C. Toldt и E.D. Congdon [8]. Кроме того, недавние исследования брыжейки ОК с помощью световой и электронной микроскопии показали, что она везде однородна и состоит из долек адипоцитов, разделенных

тонкими фиброзными перегородками, покрытыми слоем мезотелия, с лимфатическими каналами внутри этой решетки [9]. Детальная оценка лимфатической сети внутри мезоколон с помощью иммуногистохимического анализа показала, что лимфатические сосуды встречаются как в субмезотелиальной соединительной ткани, так и в междольковых перегородках, в среднем каждые 0,14 мм и в пределах 0,10 мм от поверхности, создавая богатую лимфатическую сеть. Авторы исследования подчеркнули, что нарушение поверхности мезоколон широко нарушает и эту лимфатическую сеть [10]. В том же исследовании лимфатические сосуды были также идентифицированы в фасции Тольдта, без прямой связи с таковыми в мезоколон, и их клиническое значение (т. е. наличие связи с мезоколической лимфатической сетью) следует исследовать в дальнейших специализированных работах. W. Hohenberger и соавт. показали, что диссекции в мезофасциальном и ретрофасциальном пространствах являются равнозначными с точки зрения правильной полной мезоколонэктомии (complete mesocolic excision, CME) [11], но точная роль лимфатических сосудов в фасции Тольдта может быть определена только ретрофасциальным разделением как более радикальным планом резекции.

Помимо анатомии межфасциальных пространств в хирургии РОК существенное значение имеет сосудистая анатомия кишечной трубки. И для понимания основных критических, с онкологической точки зрения, точек кровоснабжения ОК следует вновь вернуться к эмбриогенезу. Известно, что на 4–6-й неделе эмбрионального развития, когда наступает этап дифференцировки кишечной трубки, полость эмбриона изнутри покрыта соматическим (париетальным) слоем, а кишечная трубка, включая аорту, будущие печень, селезенку и поджелудочную железу, покрыта висцеральным (мезентериальным) слоем. Соединяются эти 2 указанных слоя в области аорты и будущих кавадных ворот печени. В это же время кишечная трубка дифференцируется на переднюю (желудок, двенадцатиперстная кишка), среднюю (тонкая кишка) и заднюю кишку (ОК и прямая кишка (ПК)). На 3-м месяце эмбрионального развития происходит разворот кишечника плода, в ходе которого средняя кишка перемещается вправо и вниз, задняя — вверх, совершая при этом поворот против часовой стрелки на 270°. По завершению этого процесса задняя кишка оказывается прилегающей на большом протяжении к передней кишке. Позже происходит доразвитие системы кровообращения, в результате чего поперечная ОК с печеночным и селезеночным изгибами оказывается в тесном сосудистом взаимодействии с желудком и двенадцатиперстной кишкой. Имеются 3 зоны сосудистых анастомозов между бассейнами ОК, желудка и панкреатодуоденального комплекса [12]. В области печеночного изгиба это, прежде всего, ствол Гёнле и его ветви, а также анастомоз с сосудами желудочно-сальниковой аркады. В средней

трети ОК, в зоне между средней ОК и нижней брыжечной веной, имеются мелкие сосудистые ветви от корня мезоколона к нижнему краю поджелудочной железы. В области селезеночного изгиба ОК часто имеются анастомозы между сосудами мезоколон и левой желудочно-сальниковой артерией.

Особенности лимфогенного метастазирования

Таким образом, с учетом указанных выше анатомических и эмбриологических особенностей, а также известного постулата В. Моуниан о том, что хирургия рака — хирургия не органов, а их лимфатических систем, были предприняты попытки изучить особенности лимфогенного метастазирования РОК. В работе Т.Е. Le Vuег и соавт. (2003) было убедительно продемонстрировано существенное влияние числа удаленных в ходе резекции ЛУ на общую и безрецидивную выживаемость [13]. На основе результатов хирургического лечения 3411 больных РОК было показано, что выживаемость значимо возрастает с увеличением числа удаленных ЛУ, особенно с возрастанием индекса рN (см. таблицу).

Однако с точки зрения современной хирургии РОК гораздо более важным представляется удаление определенных групп ЛУ, нежели их количество. Принято выделять 2 типа лимфогенной опухолевой диссеминации. Первый — продольный путь, который обеспечивается периколическими ЛУ, или ЛУ 1-го порядка по японской классификации. В работах Е. Moriкawa и соавт. (1994) было показано, что метастатическое поражение ЛУ в продольном направлении при РОК не превышает 10 см в обе стороны, и самый простой способ минимизировать вероятность лимфогенного рецидива по данному типу — обеспечить ди-

стальный и проксимальный клиренсы резекции в размере 10 см [14].

Не столь очевидны представления о вертикальном пути лимфогенного метастазирования. Последние исследования в этой области показали, что частота метастазирования в центральные ЛУ (3-го порядка), а именно 203, 213, 223 и 253-й групп, зависит от местного распространения опухоли. Так, при индексе рТ3–4 частота поражения ЛУ 3-го порядка составляет от 1 до 8 % [15]. В исследовании D. Cai и соавт. было показано, что метастазы в ЛУ 253-й группы определялись при индексах Т2, Т3 и Т4 у 3, 5 и 9 % больных левосторонним РОК соответственно [16].

Возвращаясь к сосудистым анастомозам между бассейнами ОК, желудка и панкреатодуоденального комплекса, следует упомянуть о дополнительных зонах так называемого экстрамезоколического лимфогенного метастазирования, которые особенно актуальны при локализации опухоли в поперечной ОК с обоими изгибами. Выделяют 2 зоны, в которых могут обнаруживаться метастазы в экстрамезоколических ЛУ: инфрапанкреатический регион ILR (нижний край поджелудочной железы) и область желудочно-сальниковой аркады GLR (парапилорические ЛУ, область головки поджелудочной железы, большая кривизна желудка). В известном ретроспективном исследовании С.А. Bertelsen и соавт. (2014) было показано, что у 4 % больных раком поперечной ОК были выявлены метастазы в ЛУ желудочно-ободочной связки, а среди пациентов с положительным N-статусом доля случаев метастазирования в регион GLR составила 12 % [17]. Другая, уже проспективная работа, основанная на данных патоморфологического исследования 45 препаратов после хирургического лечения больных раком поперечной ОК с обоими

Выживаемость пациентов в зависимости от числа удаленных лимфатических узлов

Survival of patients depending on the number of lymph nodes removed

Статус N (lymph node status) Status N (lymph node status)	Число удаленных лимфатических узлов, n Number of lymph nodes removed, n	5-летняя выживаемость, % 5-year survival rate, %
N0	0–10	73
	10–20	80
	>20	87
N1	1–10	67
	11–40	74
	>40	90
N2	—	—
	1–35	51
	>35	71

Примечание. Стадия N отражает степень поражения метастазами регионарных лимфатических узлов.

Note. Stage N reflects the extent of metastases of regional lymph nodes.

изгибами, показало похожие результаты. Частота метастазирования в интрапанкреатическую зону составила 11 %, а среди пациентов с положительным N-статусом — 18 %. Те же показатели в отношении зоны желудочно-сальниковой аркады составили 9 и 16 % соответственно [18].

Стандартизация хирургического лечения рака ободочной кишки

Объединяя особенности анатомии и эмбриогенеза, рассмотренные выше, можно утверждать, что современная хирургия РОК должна включать 3 основных компонента: СМЕ, высокое лигирование сосудов (central vascular ligation, CVL) с удалением центральных ЛУ и резекцию участка кишки адекватной длины для удаления периколических ЛУ.

Полная мезоколонэктомия

Принципы хирургии рака ПК были окончательно сформулированы R. Heald и соавт. [19], которые ввели понятие тотальной мезоректумэктомии (Ttotal mesorectal excision, TME), т. е. удаления примитивной эмбриологической дорзальной брыжейки ПК. Суть метода, как известно, состоит в остром рассечении вдоль мезоректальной фасции, что обеспечивает неповрежденный фасциальный футляр вокруг удаляемого препарата, содержащего все сосудисто-лимфатические пути диссеминации, и уменьшает риск вовлечения циркулярного края резекции [19, 20]. Было показано, что аккуратное следование эмбриональному слою и отсутствие дефектов мезоректальной фасции на препарате, что оценивается патоморфологом, независимо связаны с риском локального рецидива, безрецидивной и общей выживаемостью [21, 22]. В 2009 г. W. Hohenberger и соавт. [11], основываясь на особенностях эмбрионального развития брыжейки толстой кишки, применили концепцию TME в хирургии РОК, отметив, что традиционно более благоприятные онкологические результаты лечения РОК оказались в конечном итоге менее успешными, чем при раке ПК. СМЕ позволяет удалить всю оболочку примитивной дорзальной брыжейки по анатомо-эмбриологическим плоскостям разделения сосудов и, следовательно, обеспечивает резекцию R0, поскольку мезоколон содержит все потенциальные пути метастатического распространения. Мезоколон необходимо удалять без повреждения фасциального футляра, так как любое нарушение ее поверхности и прилежащих структур угрожает циркулярному краю и нарушает лимфатическую сеть мезоколон с последующей диссеминацией опухолевых клеток по брюшной полости, повышая риск локального рецидива [11, 23, 24]. Таким образом, выполняя СМЕ, хирург может осуществлять диссекцию в нескольких хирургических слоях: колофасциальном (между париетальной брюшиной бокового канала и висцеральной брюшиной толстой кишки), мезофасциальном (между фасцией Тольдта и нижним листком мезоколон) и ре-

трофасциальном (между фасцией Тольдта и задним листком париетальной брюшины).

Высокое лигирование сосудов

CVL имеет важное значение для получения адекватного регионального контроля и улучшения общей и безрецидивной выживаемости. В руководстве JSCCR от 2010 г. диссекция в объеме D2 рекомендуется для клинически ранних стадий колоректального рака, а диссекция в объеме D3 — для местно-распространенных его форм [25, 26]. CVL может иметь решающее прогностическое значение, поскольку центральные узлы почти всегда исключаются при рутинном гистологическом исследовании [27] и, кроме того, не удаленные метастатические узлы 3-го порядка могут быть причиной локорегионального рецидива и системного распространения рака [26]. При опухолях поздних стадий (клинически — T3c и T4), локализующихся в печеночном изгибе и проксимальной поперечной ОК, в связи с указанными выше особенностями лимфогенного метастазирования показаны CVL средних ободочных сосудов, правых желудочно-сальниковых сосудов у основания и резекция большого сальника с отступом не менее 10–15 см от опухоли, а также удаление субпилорических ЛУ [11, 28].

Указанные принципы были заложены в условный стандарт хирургического лечения местно-распространенного РОК, который был обозначен как СМЕ CVL (complete mesocolic excision with central vascular ligation — полная мезоколонэктомия с высоким лигированием сосудов). Стандартизация хирургических подходов к лечению РОК имеет, на наш взгляд, 2 неоспоримых преимущества. Первое — возможность проведения независимого аудита качества выполненной операции, поскольку непосредственные результаты онкологических оперативных вмешательств, как правило, не отражают качество проведенного лечения. Критерии оценки качества удаленного в ходе вмешательства препарата были впервые предложены в исследовании CLASSIC [29], где по аналогии с оценкой качества TME различали мезоколическую плоскость резекции (хорошее качество хирургии, интактная неповрежденная мезоколон с гладкой поверхностью, покрытой перитонеальным слоем), интрамезоколическую плоскость резекции (умеренное качество хирургии, незначительные повреждения мезоколон, ни одно из которых не доходит до мышечного слоя) и плоскость *muscularis propria* (плохое качество хирургии, повреждение мезоколон вплоть до мышечного слоя). Затем критерии оценки качества препарата были дополнены N.P. West и соавт. в 2008 г. [30] и основными морфометрическими характеристиками стали также площадь удаляемой мезоколон, расстояние от края опухоли до лигатуры основного сосуда, минимальное расстояние от кишечной стенки до лигатуры основного сосуда, а также дистальный и проксимальный клиренсы [23]. Второе ожида-

емое преимущество стандартизации хирургического лечения РОК — улучшение показателей общей и безрецидивной выживаемости. Действительно, ряд исследований [23, 24, 30] показали 15 % преимущество в общей 5-летней выживаемости среди больных с качественной СМЕ по сравнению с выживаемостью больных с немезоколическими плоскостями резекции. Интересно, что повышение выживаемости было еще более существенным в группе пациентов с III стадией РОК, где разница составила 27 %. Эти результаты были подтверждены в последующих исследованиях, сравнивающих разные плоскости резекции как в открытой [22–24, 31–33], так и в лапароскопической хирургии [34–38]. В последнее время 2 важных исследования еще раз подтвердили преимущества стандарта СМЕ CVL в хирургии РОК. Систематический обзор результатов лечения 5246 пациентов показал низкую частоту локального рецидивирования — 4,5 % — и неплохие показатели общей и безрецидивной выживаемости — 58,1 и 77,4 % соответственно [39]. А в 2015 г. хорошо структурированное популяционное исследование Датской колоректальной онкологической группы [40] продемонстрировало лучшую безрецидивную выживаемость у пациентов с РОК I–III стадий. К сожалению, эти многочисленные исследования являются преимущественно ретроспективными и неоднородными, что подчеркивает необходимость проведения достаточно серьезных рандомизированных для окончательного решения проблемы и получения убедительных доказательств того, что СМЕ CVL представляет собой «золотой стандарт» в хирургическом лечении РОК. В настоящее время ведется международное многоцентровое рандомизированное исследование COLD Trial, сравнивающее D2- и D3-лимфодиссекции при РОК, первичной контрольной точкой которого является общая 5-летняя выживаемость [41].

Техника выполнения полной мезоколонэктомии с высоким лигированием сосудов

В оригинальной работе W. Hohenberger и соавт. [11] предложили технику выполнения СМЕ CVL. Если опухоль локализовалась в правой половине ОК, хирургическая методика предполагала медиолатеральную мобилизацию правого фланга толстой кишки с двенадцатиперстной кишкой и головкой поджелудочной железы (мобилизацию по Кохеру), а также корня брыжейки тонкой кишки до основания верхней брыжеечной артерии. Далее вместе с париетальным слоем, покрывающим двенадцатиперстную кишку и крючковидный отросток поджелудочной железы, последние отсекались вниз, открывая основание верхней брыжеечной вены. При опухолях слепой или восходящей ОК рекомендовалось лигировать подвздошно-ободочную артерию у основания и правую ветвь средней ободочной артерии у места ее отхождения. При опухоли печеночного изгиба и проксимальной

половины поперечной ОК также выполняли лигирование средних ободочных сосудов у их основания и правой желудочно-сальниковой артерии у ее основания, лимфодиссекцию в зоне головки и нижнего края поджелудочной железы, удаляли большой сальник на 10–15 см дистальнее опухоли и пересекали ОК как можно ближе к селезеночному изгибу. При локализации опухоли в дистальной трети поперечной ОК и селезеночном изгибе рекомендовалось 1-м этапом также выделить и визуализировать корень брыжейки тонкой кишки, выполнить диссекцию в области головки поджелудочной железы с лигированием правой желудочно-сальниковой артерии и вены, с сохранением верхних панкреатодуоденальных сосудов. По возможности предлагалось сохранить слепую и восходящую кишки для анастомоза с сигмовидной. Дальнейший ход операции, предлагавшийся для селезеночного изгиба и левой половины ОК, был универсальным. Сначала выполнялась мобилизация селезеночного изгиба, и продолжалась латеро-медиальная мобилизация в эмбриональных слоях всей левой мезоколон. Далее большой сальник с желудочно-сальниковой аркадой либо удалялся на препарат, либо отделялся от поперечной ОК, визуализировалась сальниковая сумка, выполнялось пересечение основания мезоколон у нижнего края поджелудочной железы. Лигирование нижних брыжеечных сосудов выполнялось всегда у основания, а при локализации опухоли в селезеночном изгибе ОК производилась и лимфодиссекция у основания верхних брыжеечных сосудов. Стоит отметить, что методология хирургии РОК была разработана для операций, выполняемых открытым способом.

Широкое внедрение лапароскопического доступа в хирургию РОК внесло свои коррективы. Прежде всего большинством авторов было предложено начинать операцию с обработки и лигирования основных сосудов. Было также показано, что визуализация нужного эмбрионального слоя легче достигается при медиолатеральном способе мобилизации. В отношении опухолей правой половины ОК было признано целесообразным отказаться от мобилизации по Кохеру [42], так как она не сопровождалась дополнительными объемами лимфодиссекции (ретропилорических и ретропанкреатических ЛУ). Особенности визуализации при эндовидеохирургических вмешательствах позволили выполнять вход в сальниковую сумку по нижнему краю поджелудочной железы со стороны корня мезоколон в каудально-краниальном направлении при мобилизации селезеночного изгиба [43].

Сегодня практически нет разногласий в отношении методики СМЕ CVL при левосторонних резекциях ОК. Большинство хирургов производят лигирование нижних брыжеечных сосудов у основания с удалением (или без него) 253-й группы ЛУ, в ряде случаев выполняя ту же диссекцию, но сохраняя верхнюю прямокишечную артерию и лигируя левую ободочную артерию у места ее отхождения. Имеются разные подходы в мо-

билизации селезеночного изгиба, но это не носит принципиального характера в отношении СМЕ [43].

Известны несколько способов лапароскопической СМЕ при правосторонней гемиколэктомии, что, по-видимому, объясняется более вариабельной анатомией указанной области. M.S. Cho и соавт. в 2015 г. предложили стандартный медиолатеральный путь мобилизации с отказом от приема Кохера и удалением предпочечной жировой ткани за фасцией Герота для опухолей стадий ТЗ–4. Резекцию брыжейки тонкой кишки и мезоколон выполняли в соответствии с локализацией опухоли [42]. В ряде случаев при выполнении лимфодиссекции в области корня брыжейки тонкой кишки возникают трудности с визуализацией ствола Генле и основания средней ободочной артерии. Поэтому в 2014 г. В. Feng и соавт. предложили гибридный медиальный подход — на 1-м этапе рассечение желудочно-ободочной связки и лигирование средних ободочных сосудов и ствола Генле с последующим классическим медиолатеральным подходом «снизу-вверх» [44]. Попытка более удобного подхода к желудочно-ободочному стволу и основанию верхних брыжеечных сосудов нашла воплощение в кранио-каудальном способе, предложенном Т. Matsuda и соавт. в 2015 г. Предлагалось начинать с рассечения желудочно-ободочной связки, диссекции и лигирования средних ободочных сосудов, ствола Генле, а затем продолжать мобилизацию сверху вниз, до полной СМЕ, а после лигировать подвздошно-ободочные сосуды [45].

Заключение

На наш взгляд, сегодня есть несколько задач, которые стоят перед специалистами по хирургическому лечению РОК и требуют непосредственного решения.

Следует утвердить общую терминологию для описания выполненной хирургической процедуры. Не существует единой точки зрения на суть тех стандартных хирургических манипуляций, названия которых повсеместно используются. В частности, было предложено выделять полную или частичную правую или левую мезоколонэктомию вместо правосторонней и левосторонней гемиколэктомии или илеоцекальной резекции. До сих пор нет четкого представления о том, в каком слое необходимо проводить диссекцию при правосторонней СМЕ — мезофасциальном или ретрофасциальном, что следует считать ДЗ-лимфодиссекцией при правосторонней гемиколэктомии, каким должен быть вертикальный уровень последней и какова необходимость скелетизации верхней брыжеечной артерии и вены до визуализации основания тонкокишечных сосудов. Существует еще множество подобных терминологических неопределенностей.

Было бы целесообразно разработать методологию обучения хирургов стандартному выполнению основных этапов хирургии РОК с соблюдением принципов СМЕ CVL.

Необходимо прилагать усилия для более тесного взаимодействия хирургов и патоморфологов в составе мультидисциплинарной команды для независимой оценки качества хирургии с хорошей обратной связью.

И, наконец, следует получить данные проспективных многоцентровых исследований о влиянии принципов СМЕ CVL на общую и безрецидивную выживаемость как единственную и главную цель хирургии РОК.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2014 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2014 (morbidity and fatality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMIRTS" Minzdrava Rossii, 2016. 250 p. (In Russ.)].
2. Haggard F.A., Boushey R.P. Colorectal cancer epidemiology: incidence, mortality, survival and risk factors. Clin Colon Rectal Surg 2009;22(4):191–7. DOI: 10.1055/s-0029-1242458.
3. Culligan K., Coffey J.C., Kiran R.P. et al. The mesocolon: a prospective observational study. Colorectal Dis 2012;14(4):421–8; discussion 428–30. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2012.02935.x.
4. Culligan K., Remzi F.H., Soop M., Coffey J.C. Review of nomenclature in colonic surgery — proposal of a standardized nomenclature based on mesocolic anatomy. Surgeon 2013;11:1–5. DOI: 10.1016/j.surge.2012.01.006.
5. Treves F. Lectures on the anatomy of the intestinal canal and peritoneum in man. Br Med J 1885;1(1262):415–9.
6. Toldt C., Dalla Rosa A. An atlas of human anatomy for students and physicians, revised edition. New York: Rebman Company, 1919. Pp. 407–409.
7. Congdon E.D., Blumberg R., Henry W. Fasciae of fusion and elements of the fused enteric mesenteries in the human adult. Am J Anat 1942;70(2):251–79.
8. Goligher J. Treatment of carcinoma of the colon. London: Balliere Tindall, 1984. Pp. 485–589.
9. Culligan K., Walsh S., Dunne C. et al. The mesocolon: a histological and electron microscopic characterization of the mesenteric attachment of the colon prior to and after surgical mobilization. Ann Surg 2014;260(6):1048–56. DOI: 10.1097/SLA.0000000000000323.
10. Culligan K., Sehgal R., Mulligan D. et al. A detailed appraisal of mesocolic lymphangiography — an immunohistochemical and stereological analysis. J Anat 2014;225(4):463–72. DOI: 10.1111/joa.12219.
11. Hohenberger W., Weber K., Matzel K. et al. Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation — technical notes and outcome. Colorectal Dis 2009;11(4):354–64; discussion 364–5. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2008.01735.x.
12. Stelzner S., Hohenberger W., Weber K. et al. Anatomy of the transverse colon revisited with respect to complete mesocolic excision and possible pathways of aberrant lymphatic tumor spread. Int J Colorectal Dis 2012;31(2):377–84. DOI: 10.1007/s00384-015-2434-0.

13. Le Voyer T.E., Sigurdson E.R., Hanlon A.L. et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol* 2003;21(15):2912–9. DOI: 10.1200/JCO.2003.05.062.
14. Morikawa E., Yasutomi M., Shindou K. et al. Distribution of metastatic lymph nodes in colorectal cancer by the modified clearing method. *Dis Colon Rectum* 1994;37(3):219–23. PMID: 8137667.
15. Paquette I.M., Madoff R.D., Sigurdson E.R., Chang G.J. Impact of proximal vascular ligation on survival of patients with colon cancer. *Ann Surg Oncol* 2016;12 [Epub ahead of print].
16. Cai D., Guan G., Liu X. et al. Clinical analysis on lymph node metastasis pattern in left-sided colon cancers. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi* 2016;19(6):659–63. PMID: 27353100.
17. Bertelsen C.A., Bols B., Ingeholm P. et al. Lymph node metastases in the gastrocolic ligament in patients with colon cancer. *Dis Colon Rectum* 2014;57(7):839–45. DOI: 10.1097/DCR.000000000000144.
18. Perrakis A., Weber K., Merkel S. et al. Lymph node metastasis of carcinomas of transverse colon including flexures. *Int J Colorectal Dis* 2014;29(10):1223–9. DOI: 10.1007/s00384-014-1971-2.
19. Heald R.J., Husband E.M., Ryall R.D. The mesorectum in rectal cancer surgery – the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 1982;69(10):613–6. PMID: 6751457.
20. Heald R.J., Ryall R.D. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1986;1(8496):1479–82. PMID: 2425199.
21. Nagtegaal I.D., van de Velde C.J., van der Worp E. et al. Macroscopic evaluation of rectal cancer resection specimen: clinical significance of the pathologist in quality control. *J Clin Oncol* 2002;20(7):1729–34. DOI: 10.1200/JCO.2002.07.010.
22. Quirke P., Steele R., Monson J. et al. Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG CO16 randomized clinical trial. *Lancet* 2009;373(9666):821–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60485-2.
23. West N.P., Hohenberger W., Weber K. et al. Complete mesocolic excision with central vascular ligation produces an oncologically superior specimen compared with standard surgery for carcinoma of the colon. *J Clin Oncol* 2010;28(2):272–8. DOI: 10.1200/JCO.2009.24.1448.
24. West N.P., Kobayashi H., Takahashi K. et al. Understanding optimal colonic cancer surgery: comparison of Japanese D3 resection and European complete mesocolic excision with central vascular ligation. *J Clin Oncol* 2012;30(15):1763–9. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.3992.
25. Lee S.D., Lim S.B. D3 lymphadenectomy using a medial to lateral approach for curable right-sided colon cancer. *Int J Colorectal Dis* 2009;24(3):295–300. DOI: 10.1007/s00384-008-0597-7.
26. Kanemitsu Y., Komori K., Kimura K., Kato T. D3 lymph node dissection in right hemicolectomy with a no-touch isolation technique in patients with colon cancer. *Dis Colon Rectum* 2013;56(7):815–24. DOI: 10.1097/DCR.0b013e3182919093.
27. Van der Zaag E.S., Bouma W.H., Tanis P.J. et al. Systematic review of sentinel lymph node mapping procedure in colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2012;19(11):3449–59. DOI: 10.1245/s10434-012-2417-0.
28. Sondenaa K., Quirke P., Hohenberger W. et al. The rationale behind complete mesocolic excision (CME) and a central vascular ligation for colon cancer in open and laparoscopic surgery: proceedings of a consensus conference. *Int J Colorectal Dis* 2014;29(4):419–28. DOI: 10.1007/s00384-013-1818-2.
29. Guillou P.J., Quirke P., Thorpe H. et al. Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365(9472):1718–26. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)66545-2.
30. West N.P., Morris E.J., Rotimi O. et al. Pathology grading of colon cancer surgical resection and its association with survival: a retrospective observational study. *Lancet Oncol* 2008;9(9):857–65. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70181-5.
31. West N.P., Sutton K.M., Ingeholm P. et al. Improving the quality of colon cancer surgery through a surgical education program. *Dis Colon Rectum* 2010;53(12):1594–603. DOI: 10.1007/DCR.0b013e3181f433e3.
32. Bertelsen C.A., Bols B., Ingeholm P. et al. Can the quality of colonic surgery be improved by standardization of surgical technique with complete mesocolic excision? *Colorectal Dis* 2011;13(10):1123–9. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2010.02474.x.
33. Siani L.M., Pulica C. Stage I–IIIC right colonic cancer treated with complete mesocolic excision and central vascular ligation: quality of surgical specimen and long term oncologic outcome according to the plane of surgery. *Minerva Chir* 2014;69(4):199–208. PMID: 24987967.
34. Siani L.M., Pulica C. Laparoscopic complete mesocolic excision with central vascular ligation in right colon cancer: long-term oncologic outcome between mesocolic and non-mesocolic planes of surgery. *Scand J Surg* 2015;104(4):219–26. DOI: 10.1177/1457496914557017.
35. Liang J.T., Lai H.S., Huang J., Sun C.T. Long-term oncologic results of laparoscopic D3 lymphadenectomy with complete mesocolic excision for right-sided colon cancer with clinically positive lymph nodes. *Surg Endosc* 2015;29(8):2394–401. DOI: 10.1007/s00464-014-3940-9.
36. Mori S., Baba K., Yanagi M. et al. Laparoscopic complete mesocolic excision with radical lymph node dissection along the surgical trunk for right colon cancer. *Surg Endosc* 2015;29(1):34–40. DOI: 10.1007/s00464-014-3650-3.
37. Shin J.W., Amar A.H., Kim S.H. et al. Complete mesocolic excision with D3 lymph node dissection in laparoscopic colectomy for stages II and III colon cancer: long-term oncologic outcomes in 168 patients. *Tech Coloproctol* 2014;18(9):795–803. DOI: 10.1007/s10151-014-1134-z.
38. Feng B., Sun J., Ling T.L. et al. Laparoscopic complete mesocolic excision (CME) with medial access for right-hemi colon cancer: feasibility and technical strategies. *Surg Endosc* 2012;26(12):3669–75. DOI: 10.1007/s00464-012-2435-9.
39. Kontovounisios C., Kinross J., Tan E. et al. Complete mesocolic excision in colorectal cancer: a systematic review. *Colorectal Dis* 2015;17(1):7–16. DOI: 10.1111/codi.12793.
40. Bertelsen C.A., Neuenschwander A.U., Jansen J.E. et al. Disease-free survival after complete mesocolic excision compared with conventional colon cancer surgery: a retrospective, population-based study. *Lancet Oncol* 2015;16(2):161–8. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71168-4.
41. Карачун А.М., Панайотти Л.Л., Петров А.С. Выбор оптимального объема лимфодиссекции в хирургическом лечении рака ободочной кишки: протокол клинического исследования. Онкологическая колопроктология 2017;(2):11–20. [Karachun A.M., Panayotti L.L., Petrov A.S. Optimal volume of lymph node dissection in the surgical treatment of colon cancer: clinical trial protocol. *Onkologicheskaya koloproktologiya = Colorectal Oncology* 2017;(2):11–20. (In Russ.)].
42. Cho M.S., Baek S.J., Hur H. et al. Modified complete mesocolic excision with central vascular ligation for the treatment of right-sided colon cancer: long-term outcomes and prognostic factors. *Ann Surg* 2015;261(4):708–15. DOI: 10.1097/SLA.0000000000000831.
43. Benseler V., Hornung M., Iesalnieks I. et al. Different approaches for complete mobilization of the splenic flexure during laparoscopic rectal cancer resection. *J Colorectal Dis* 2012;27(11):1521–9. DOI: 10.1007/s00384-012-1495-6.
44. Feng B., Ling T.L., Lu A.G. et al. Completely medial versus hybrid medial approach for laparoscopic complete mesocolic excision in right hemicolon cancer. *Surg Endosc* 2014;28(2):477–83. DOI: 10.1007/s00464-013-3225-8.
45. Matsuda T., Iwasaki T., Mitsuji M. et al. Cranial-to-caudal approach for radical lymph node dissection along the surgical trunk in laparoscopic right hemicolectomy. *Surg Endosc* 2015;29(4):1001. DOI: 10.1007/s00464-014-3761-x.

Гетеротопическая оссификация рецидивной опухоли слепой кишки

А.О. Расулов¹, А.Г. Малихов¹, О.А. Малихова²

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

²Группа эндоскопии консультативно-поликлинического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Андрей Геннадьевич Малихов Dr.Malikhov@yandex.ru

В статье представлено редкое наблюдение гетеротопической оссификации в метастазе рака слепой кишки после хирургического лечения и полихимиотерапии. Такой вариант течения метастатического процесса при колоректальном раке не является обычным, и установление правильного диагноза в данном случае может быть затруднительным.

Ключевые слова: рак слепой кишки, колоректальный рак, рак ободочной кишки, гетеротопическая оссификация, метастаз

DOI: 10.17650/2220-3478-2017-7-3-56-60

Heterotopic ossification of recurrent cecal tumor

A.O. Rasulov¹, A.G. Malikhov¹, O.A. Malikhova²

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

²Endoscopy group of the outpatient department of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

A rare observation of heterotopic ossification in the metastasis of cecal cancer after surgical treatment and polychemotherapy is presented in this article. This version of the metastatic process of colorectal cancer is not usual, and correct diagnosis in this case can be difficult.

Key words: cecal cancer, colorectal cancer, colon cancer, heterotopic ossification, metastasis

Введение

Рак ободочной кишки (РОК) занял 4-е место среди всех онкологических заболеваний в России в 2015 г. и составил 6,6 % в структуре злокачественных новообразований всех локализаций, при этом опухоли ободочной кишки были первично диагностированы у 16 395 пациентов [1].

Несмотря на значительную распространенность РОК, феномен образования костной ткани в первичной или рецидивной опухоли представляет собой довольно редкое явление. Полагают, что впервые о таком нетипичном течении заболевания упоминается в работе С.Е. Dukes, датированной 1939 г. и посвященной 4 случаям формирования костной ткани в опухоли прямой кишки [2], однако Т. Hasegawa еще в 1923 г. описал 2 случая формирования костной метаплазии в таком же новообразовании [3].

Гетеротопическая оссификация представляет собой процесс образования костной ткани вне скелета. Это явление отмечается в тканях печени, молочной железы, кожи и почек [4–7], довольно часто встречается в первичных и метастатических опухолях всех отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [8–12], а также в доброкачественных опухолях [13–15].

Процесс гетеротопической оссификации можно наблюдать не только в аденокарциноме, но и в нейроэндокринных опухолях [16].

Цель настоящей статьи — представить редкий случай формирования очага гетеротопической оссификации в метастазе РОК.

Клиническое наблюдение

Мужчина 41 года, госпитализирован в отделение проктологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» («НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина») Минздрава России с диагнозом «рак слепой кишки T_хN_хM₀, состояние после правосторонней гемиколэктомии в 2014 г., прогрессирование, внекишечный рецидив в 2016 г., состояние после 4 курсов полихимиотерапии по схеме FOLFOXIRI». Основная жалоба на момент поступления: боль в правой ноге.

Сопутствующие патологии: очаговый поверхностный гастрит.

Из анамнеза: в 2014 г. по поводу стенозирующего рака слепой кишки в срочном порядке оперирован в клинике Московской области в объеме правосторонней гемиколэктомии. В апреле 2015 г. при контрольной

компьютерной томографии (КТ) в правой подвздошной области между поясничной и подвздошной мышцами выявлен мягкотканый узел размером $2,5 \times 2,0$ см. В июле 2016 г. проведена контрольная магнитно-резонансная томография (МРТ), которая показала, что образование в правой подвздошной области увеличилось в размере до $6,5 \times 5,8$ см. В августе 2016 г. проведена контрольная КТ: узел в правой подвздошной области увеличился в размере до $7,2 \times 6,5$ см.

Пациент обратился в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в сентябре 2016 г., при обследовании установлен внекишечный рецидив опухоли размером $8,0 \times 6,5$ см, локализованный в правой подвздошной области. При пункционной биопсии и цитологическом исследовании установлен диагноз аденокарциномы кишечного типа с внеклеточным слизеобразованием. Пациенту амбулаторно проведены 4 курса полихимиотерапии по схеме FOLFOXIRI, при контрольной МРТ в январе 2017 г. констатирована стабилизация опухолевого процесса, принято решение о проведении хирургического лечения.

При обследовании: в правой подвздошной области пальпируется неподвижное массивное бугристое образование. КТ органов брюшной полости: в области кишечного анастомоза без дополнительных образований, лимфатические узлы брюшной полости и забрюшинного пространства не увеличены. В правой подвздошной области сохраняется опухолевый узел кистозно-солидной структуры с четкими бугристыми контурами, тесно прилежащий к правой поясничной и правой подвздошной мышцам (жировая прослойка между ними не определяется), размером $8,0 \times 6,7 \times 10,0$ см. В других органах без признаков рецидива и метастазов. Колоноскопия: признаков рецидива не выявлено. Опухолевые маркеры: раково-эмбриональный антиген — $18,57$ нг/мл, СА-19-9 — 23 Ед/мл.

Картина неравномерной кальцификации ткани метастаза выявлена при КТ (рис. 1, 2). Радиологически метастаз напоминает кальцинированную мягкотканую опухоль, такую как синовиальная или экстраклетчатая саркома. При предоперационной пункции образования и цитологическом исследовании материала мы получили указание на слизеобразующую аденокарциному без признаков присутствия фрагментов костной ткани.

Лапаротомия: признаков поражения брюшины и органов брюшной полости не выявлено. В проекции правой подвздошной ямки определяется совершенно неподвижное овоидное образование каменистой плотности. Вскрыта париетальная брюшина, визуализированы правые подвздошные сосуды, от которых удалось отойти острым путем. Выполнено удаление рецидивной опухоли с резекцией правой подвздошно-поясничной мышцы.

Патоморфологическое исследование операционного материала: опухолевый конгломерат размером $11,0 \times 10,5 \times 8,5$ см представлен скелетной мышцей с прилежащей жировой клетчаткой. Лоскут жировой клетчатки,

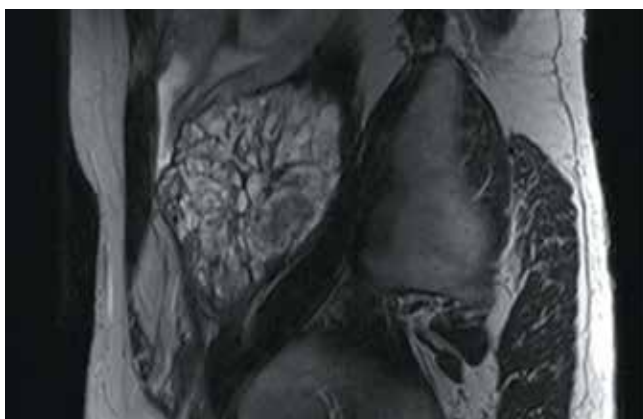


Рис. 1. Компьютерная томография органов брюшной полости в сагиттальной проекции: в правой подвздошной области визуализируется метастатический опухолевый узел кистозно-солидной структуры с четкими бугристыми контурами

Fig. 1. Computed tomography of the abdominal cavity organs in a sagittal projection: in the right iliac region a metastatic tumor node of the cystic and solid structure with well-defined knobby contours is visualized



Рис. 2. Компьютерная томография органов брюшной полости в горизонтальной проекции: метастатический опухолевый узел размером $8,0 \times 6,7 \times 10,0$ см тесно прилежит к правой поясничной и правой подвздошной мышцам

Fig. 2. Computed tomography of the abdominal cavity organs in a horizontal projection: a metastatic tumor node of $8,0 \times 6,7 \times 10,0$ cm size is closely aligned with the right lumbar and right iliac muscles

покрывающий мышцу, размером $13,0 \times 7,0$ см, втянут. На серии разрезов в толще мышцы определяется опухолевый мягкоэластический узел размером $7,5 \times 5,5 \times 10,0$ см, состоящий из ткани муцинозного вида с распространенным кальцинозом. Микроскопическое исследование: опухолевый узел представлен расположенными среди мышечных пучков и фиброзной ткани озерами слизи, разделенными фиброзными септами с фокальной лимфоидной инфильтрацией, в озерах слизи — пласты аденокарциномы кишечного типа. В отдельных частях узла выявляется губчатая костная ткань, между костных балок которой при дополнительном окрашивании пикрофуксином отмечаются скопления слизи с комплексами аденокарциномы, замещающие гемопоэтическую ткань костного мозга (рис. 3–6). С учетом данных анамнеза,

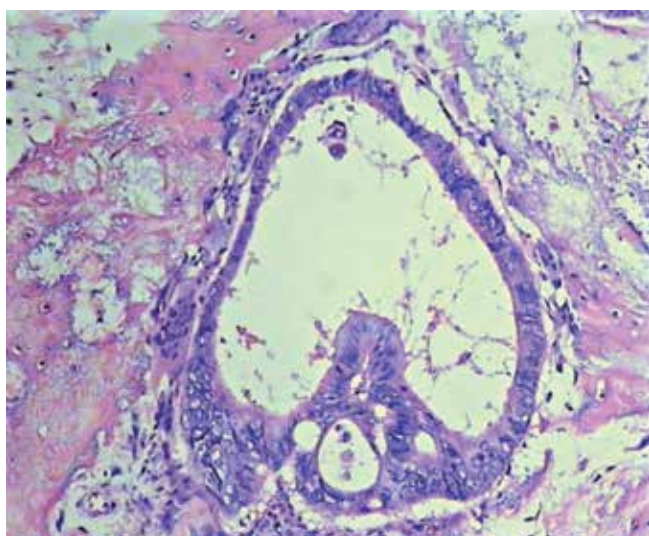


Рис. 3. Микропрепарат метастатического опухолевого узла: среди озер слизи и железистых комплексов аденокарциномы (центр снимка) определяются включения новообразованных костных балок реактивного генеза (правая и левая части снимка). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

Fig. 3. Gross specimen of the metastatic tumor node: inclusions of newly formed bone beams of reactive genesis (right and left parts of the image) are determined among the laryngeal mucosa and glandular complexes of adenocarcinoma (center of the image). Hematoxylin and eosin staining, $\times 100$

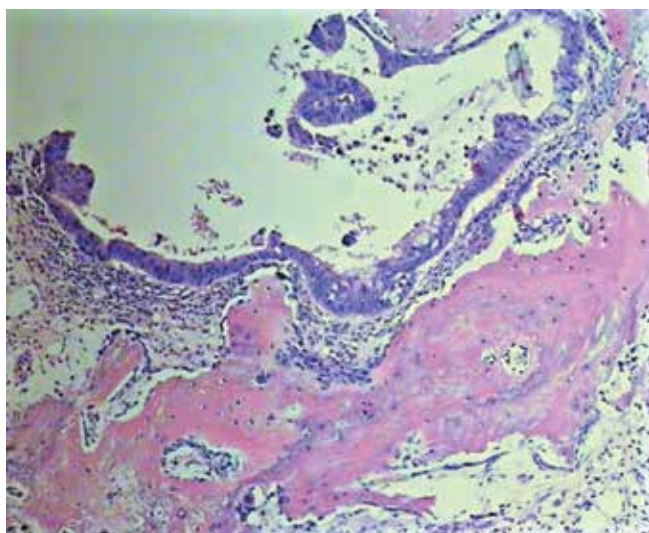


Рис. 4. Микропрепарат метастатического опухолевого узла: железистые комплексы аденокарциномы (верхняя часть снимка) отделены прослойкой реактивной фиброзной ткани со скудной воспалительной инфильтрацией от новообразованных костных балок реактивного генеза (нижняя часть снимка), имеющих неправильную форму, отличающую их от балок неизменной губчатой кости. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 50$

Fig. 4. Gross specimen of the metastatic tumor node: glandular complexes of adenocarcinoma (upper part of the image) are separated by a layer of reactive fibrous tissue with scant inflammatory infiltration from newly formed bone beams of reactive genesis (lower part of the image) that have an irregular shape that distinguishes them from the beams of unmodified spongy bone. Hematoxylin and eosin staining, $\times 50$

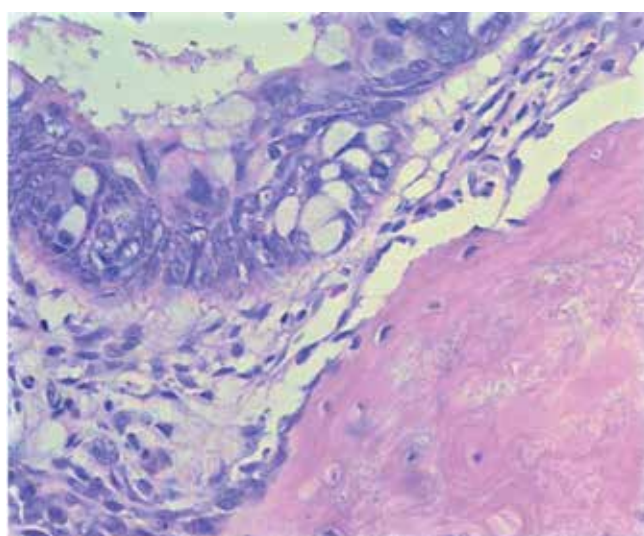


Рис. 5. Микропрепарат метастатического опухолевого узла (часть снимка, представленного на рис. 4): железистые комплексы аденокарциномы (верхняя левая часть снимка) отделены прослойкой рыхлой фиброзной ткани со скудной воспалительной инфильтрацией и множественными веретеновидными клетками реактивной стромы, плавно переходящей в новообразованные костные балки, имеющие окантовку из остеобластов (нижняя правая часть снимка). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

Fig. 5. Gross specimen of the metastatic tumor node (part of the image shown in fig. 4): glandular complexes of adenocarcinoma (upper left part of the image) are separated by a layer of loose fibrous tissue with scant inflammatory infiltration and multiple spindle-shaped cells of the reactive stroma, smoothly passing into newly formed bone beams with edging by the osteoblasts (lower right side of the image). Hematoxylin and eosin staining, $\times 200$

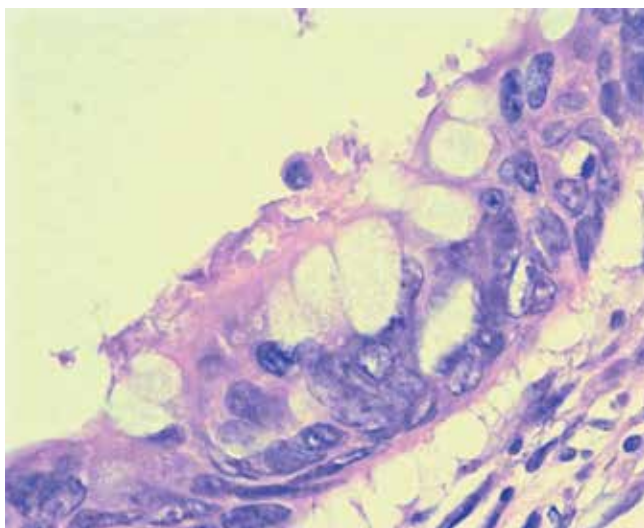


Рис. 6. Микропрепарат метастатического опухолевого узла (часть снимка, представленного на рис. 5): железистые комплексы аденокарциномы с очаговым слизиобразованием (оптически пустые вакуоли в цитоплазме клеток), по своим цитологическим признакам соответствующей аденокарциноме кишечного типа. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

Fig. 6. Gross specimen of the metastatic tumor node (part of the image shown in fig. 5): glandular complexes of adenocarcinoma with focal mucus (optically empty vacuoles in the cytoplasm of cells), which corresponds to the intestinal type of adenocarcinoma according to their cytological features. Staining with hematoxylin and eosin, $\times 400$

морфологическую картину следует расценивать как рецидив рака слепой кишки. Патогистологическое строение метастатического опухолевого узла соответствует высокодифференцированной муцинозной аденокарциноме.

Послеоперационный период протекал без осложнений, отмечался незначительный дефицит опорной функции правой ноги. Пациент выписан в хорошем состоянии, по месту жительства получил 4 курса химиотерапии капецитабином. При контрольном обследовании через 7 мес после операции признаков рецидива и метастазов не выявлено.

Обсуждение

В отличие от дистрофической кальцификации, которая часто отмечается в очагах некроза опухоли, гетеротопическая оссификация первичной опухоли или метастаза происходит крайне редко, преимущественно встречается в опухолях ЖКТ [8] и может наблюдаться в опухолях всех отделов толстой кишки [17]. Общая частота развития гетеротопической оссификации в опухолях ЖКТ, по данным С.Е. Dukes, достигает 0,4 % [2]. Течение и прогноз заболевания с развитием костной метаплазии не отличаются от течения и прогноза при обычном варианте без костной метаплазии, однако отмечено, что это явление чаще встречается в медленно растущих опухолях и у пациентов молодого возраста [18].

В представленном случае метастаз рака слепой кишки локализовался в толще подвздошно-поясничной мышцы. В литературе описаны несколько случаев метастазирования рака толстой кишки в мышцы скелета [19–21], а также несколько случаев формирования гетеротопической оссификации в метастазах рака толстой кишки [8, 22].

Явление оссификации состоит в формировании зрелых фрагментов кости в строме опухоли; это комплексный процесс, требующий присутствия остеобластов [23]. Некоторые авторы полагают, что остеобластная метаплазия опухолевых клеток является причиной гетеротопической оссификации [24], тогда как другие указывают на метаплазию стромальных полипотентных клеток в остеобласты, вызываемую факторами, которые секретируют клетки опухоли [25]. Последняя гипотеза в настоящее время наиболее распространена и подтверждается данными R.S.P. Huang, R.E. Brown и J. Buryanek, которые исследовали случаи оссификации метастатического колоректального рака с использованием иммуногистохимического окрашивания на Gli2 (glioma-associated oncogene protein 2), α -SMA (alpha-smooth muscle actin) и остеонектин для определения концентрации и субклеточного распределения этих протеинов. Проведенное исследование подтвердило развитие гетеротопической оссификации в результате трансформации стромальных клеток, окружающих опухоль [26].

Заключение

Представленный клинический случай не является уникальным, схожие случаи упоминаются в литературе, однако в нашей практике мы ранее не встречались с подобным течением опухолевого процесса. Ввиду крайней редкости такого варианта развития рецидива установление правильного диагноза может быть затруднительным. Тем не менее наличие фактора оссификации резидуальной или рецидивной опухоли не меняет тактику лечения и не влияет на прогноз заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2015 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦР» Минздрава России, 2017. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2015 (incidence and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMITSR" Minzdrava Rossii, 2017. 250 p. (In Russ.).]
2. Dukes C.E. Ossification in rectal cancer. Proc R Soc Med 1939;32(11):1489–94. PMID: 19992134.
3. Al-Maghrabi H., Jamison B.M., Véinot J.P. Calcified colonic mass. Arch Pathol Lab Med 2005;129(10):1347–8. DOI: 10.1043/1543-2165(2005)129[1347:CCM]2.0.CO;2.
4. Maeda M., Kanayama M., Hasumura Y. et al. A case of hepatocellular carcinoma associated with ossification. A case report. Cancer 1986;57(1):134–7. PMID: 3000570.
5. An T., Grathwohl M., Frable W.J. Breast carcinoma with osseous metaplasia: an electron microscopic study. Am J Clin Pathol 1984;81(1):127–32. PMID: 6318548.
6. Clark A. Heterotopic bone formation associated with adenocarcinoma in an abdominal scar. Br J Surg 1935;22(88):889–90. DOI: 10.1002/bjs.1800228825.
7. Fukuoka T., Honda M., Namiki M. et al. Renal cell carcinoma with heterotopic bone formation. Urol Int 1987;42(6):458–60. PMID: 3329422.
8. Caluori D., Gallo P. Case report of heterotopic bone formation in metastatic carcinoma of the colon. Tumori 1979;65(3):345–51. PMID: 111384.
9. Christie A. Ossification in intestinal neoplasms: a report of three cases. J Pathol Bacteriol 1951;63(2):338–40. PMID: 14851176.
10. Urbanek A. Heterotopic ossification in rectal carcinoma. Gastroenterologia 1962;98(1):48–53. PMID: 13923902.
11. Senturia H., Schechter S., Hulbert B. Heterotopic ossification in an area of metastasis from rectal carcinoma. Am J Roentgenol Radium Ther 1948;60(4):507. PMID: 18893263.

12. Van Patter H.T., Whittick J. Heterotopic ossification in intestinal neoplasms. *Am J Pathol* 1955;31(1):73–91. PMID: 13218132.
13. Sperling M.H., Friedman C.J. Osseous metaplasia in a benign colon polyp. *Gastrointest Endosc* 1981;27(3):198–9. PMID: 7297837.
14. Groisman G.M., Benkov K.J., Adsay V., Dische M.R. Osseous metaplasia in benign colorectal polyps. *Arch Pathol Lab Med* 1994;118(1):64–5. PMID: 8285834.
15. Bowman E.A., Stevens E.C., Pfau P.R., Spier B.J. Ossification within an adenomatous polyp: a case report and review of the literature. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24(2):209–12. DOI: 10.1097/MEG.0b013e32834e7fd5.
16. Sampsel J.W., Callaway F. Gastric carcinoid with ossification. *Am J Surg* 1972;124(1):108–11. PMID: 4625375.
17. Papadopoulos M.C., Weston J., Ball A.B. Osseous metaplasia in caecal adenocarcinoma. *J R Soc Med* 1998;91(98):434–5. PMID: 9816364.
18. Kypson A.P., Morphew E., Jones R. et al. Heterotopic ossification in rectal cancer: Rare finding with a novel proposed mechanism. *J Surg Oncol* 2003;82(2):132–6; discussion 137. DOI: 10.1002/jso.10181.
19. Araki K., Kobayashi M., Ogata T., Takuma K. Colorectal carcinoma metastatic to skeletal muscle. *Hepatogastroenterology* 1994;41(5):405–8. PMID: 7851845.
20. Laurence A.E., Murray A.J. Metastasis in skeletal muscle secondary to carcinoma of the colon – presentation of 2 cases. *Br J Surg* 1970;57(7):529–30. PMID: 5427475.
21. Torosian M.H., Botet J.F., Paglia M. Colon carcinoma metastatic to the thigh – an unusual site of metastasis. *Dis Colon Rectum* 1987;30(10):805–8. PMID: 2820673.
22. Stabler J. Case report: ossifying metastases from carcinoma of the large bowel demonstrated by bone scintigraphy. *Clin Radiol* 1995;50(10):730–31. PMID: 7586971.
23. Imai N., Iwai A., Hatakeyama S. et al. Expression of bone morphogenetic proteins in colon carcinoma with heterotopic ossification. *Pathol Int* 2001;51(8):643–8. PMID: 11564221.
24. Plenge K. Über Knochenbildung in Karzinomen. *Zentralbl Allg Pathol* 1955;93:160–7.
25. Rhone D.P., Horowitz R.N. Heterotopic ossification in the pulmonary metastases of gastric adenocarcinoma: report of a case and review of the literature. *Cancer* 1976;38(4):1773–80. PMID: 825218.
26. Huang R.S.P., Brown R.E., Buryanek J. Heterotopic ossification in metastatic colorectal carcinoma: case report with morphoproteomic insights into the histogenesis. *Ann Clin Lab Sci* 2014;44(1):99–103. PMID: 24695482.