

Онкологическая КОЛОПРОКТОЛОГИЯ

Ежеквартальный научно-практический рецензируемый журнал

Colorectal
ONCOLOGY

*Успешный случай лечения
пациента с солитарной
фиброзной опухолью
малого таза*

*Колоректальный
скрининг.
Первые результаты*

*Модифицированная операция
Дюамеля как метод
реконструктивной
колопластики после
операции Гартмана*

4

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 и DOAJ.

Онкологическая КОЛОПРОКТОЛОГИЯ

ИЗДАНИЕ
для специалистов в области
диагностики и лечения
колоректального рака

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

<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.

4 '17
ТОМ 7

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 Т.Н. Помилуйко

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.
№ 4. 1–72.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2017

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» — 80011

Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколотор»

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 «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» (НМИЦ онкологии 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 «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Гордеев Сергей Сергеевич, к.м.н., хирург-онколог хирургического отделения № 3 (онкопроктологии) ФГБУ «НМИЦ 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 «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

Башанкаев Бада Николаевич, заместитель генерального директора по хирургии, GMS Clinics and Hospitals, ассистент кафедры хирургии института последипломного образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (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 ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической биохимии НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

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)

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

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

Первошкин Александр Григорьевич, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения патологической анатомии опухолей человека ФГБУ «НМИЦ 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 «НМИЦ 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 «НМИЦ 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 *Chamralimid 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 центр радиологии» 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 «НМИЦ 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)

Рыбаков Евгений Геннадиевич, д.м.н., руководитель отдела онкопроктологии ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России (Москва, Россия)

Тюляндин Сергей Алексеевич, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института клинической онкологии, заведующий отделением клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, лауреат Государственной премии РФ в области науки и техники (Москва, Россия)

Хатьков Игорь Евгеньевич, д.м.н., директор ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения г. Москвы», заведующий кафедрой факультетской хирургии № 2 ГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, член правления Российского общества эндоскопических хирургов, член Ассоциации хирургов-гепатологов России, член Европейской ассоциации эндоскопических хирургов (EAES), Европейского общества хирургов-онкологов (ESSO), Международного общества бариатрических хирургов (IFSO) (Москва, Россия)

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

АНОНС



В III квартале 2018 г. в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» («НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина») Минздрава России планируется выпуск **монографии профессора Ю.А. Барсукова «Основы комбинированного метода лечения рака прямой кишки и анального канала»**, в которой представлен анализ результатов терапии 2263 больных раком прямой кишки и анального канала, пролеченных в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России за более чем за 30-летний период. На основании анализа результатов хирургического и комбинированного методов лечения разработана стратегия дальнейшего улучшения отдаленных результатов при использовании неoadъювантной лучевой терапии в сочетании с программой полирадиомодификации. В основу программы полирадиомодификации положены данные о супрааддитивном взаимодействии применяемых радиомодифицирующих компонентов (локальной СВЧ-гипертермии, биополимерной композиции с метронидазолом и препарата кселода), обладающих самостоятельными разнонаправленными векторами противоопухолевого действия, что ведет к повышению радиочувствительности и радиопоражаемости опухоли и способствует улучшению результатов лечения больных раком прямой кишки.

К 2013 г. в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России был накоплен уникальный опыт по применению различных вариантов программы полирадиомодификации, что позволило создать новые схемы комбинированного лечения рака прямой кишки и анального канала. Программа полирадиомодификации применена в Российской Федерации (РФ) впервые и не имеет аналогов в отечественной и зарубежной онкопроктологии. Инновационный характер данной программы подтвержден 10 патентами РФ, 3 премиями Правительства РФ в области науки и техники (1998, 2004, 2014), 2 грантами Президента РФ (2007).

Авторы монографии полагают, что полученные результаты комбинированного лечения с использованием концепции полирадиомодификации подтверждают реальную перспективу улучшения отдаленных результатов лечения данного контингента тяжелых больных и, как следствие, обеспечения высокого уровня их социальной и трудовой реабилитации.

Авторы надеются, что данное издание будет полезно онкологам – хирургам, радиотерапевтам, химиотерапевтам, а также может быть использовано в лекциях студентам старших курсов медицинских вузов и на курсах повышения профессиональной квалификации онкологов различных специальностей.

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

4^{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 T.N. Pomiluyko
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
ИИ № ФС77-42284 dated
08 October 2010.

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

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

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

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

Onkologicheskaya Koloproktologiya.
2017. Vol. 7. No 4. 1–72.

© PH "ABV-Press", 2017

Pressa Rossii catalogue index: 80011

Printed at the Mediacolor LLC

3,000 copies

[http://ok.abvpress.ru/](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 No. 3 (Oncoproctology) at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

DEPUTY CHIEF EDITOR

Tamrazov Rasim I., MD, PhD, Senior Researcher of the Surgical Division No. 3 (Oncoproctology) at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

EXECUTIVE EDITOR

Gordeev Sergey S., MD, PhD, Surgeon-Oncologist of the Surgical Division No. 3 (Oncoproctology) at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, 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 Center of Oncology, 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 Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

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

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

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

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

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 Radiological Research Center – a branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia; Professor in the Department of Surgery at the Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering – a branch of the National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute) (Obninsk, Russia)

Perevoschikov Aleksandr G., MD, PhD, Professor, Leading Researcher in the Department of Human Tumors Pathological Anatomy at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, 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 Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; Vice-President of the International Society of University Colon and Rectal Surgeons from East European Countries and Russia (Saint-Petersburg, Russia)

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 Center of Oncology, 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 Center of Oncology, 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 Radiological Research Center – a branch of the National Medical Research Radiology Center, 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 Center of Oncology, 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)

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

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

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

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

Содержание

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

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

<i>Е.П. Харченко, И.А. Соловьев</i> Микробиота, иммунная система и колоректальный рак	11
<i>С.Г. Щербак, Д.А. Вологжанин, Д.В. Гладышев, О.С. Глотов, А.С. Голота, Т.А. Камилова, Д.В. Лантухов, С.А. Коваленко, Д.Г. Лисовец, А.М. Сарана</i> Прогностические биомаркеры неоплазии желудочно-кишечного тракта	20

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

<i>Е.Н. Десятов, Ф.Ш. Алиев, В.Ю. Зуев, А.С. Кирьянова, В.Ю. Кузнецов, К.В. Щепкин</i> Колоректальный скрининг. Первые результаты	31
<i>Ю.А. Барсуков, С.С. Гордеев, В.А. Иванов, А.Г. Малихов, С.Э. Пономарев, Р.И. Тамразов, Ю.М. Тимофеев</i> Модифицированная операция Дюамеля как метод реконструктивной колопластики после операции Гартмана	38
<i>Н.В. Доброва, Э.А. Аратюнян, И.Н. Полушкина, В.А. Алиев</i> Предварительные результаты использования фторафура в комбинации с иринотеканом и оксалиплатином у пациентов с распространенным колоректальным раком	44
<i>В.Л. Мартынов, А.Г. Семенов, В.Н. Рулёв, А.А. Тулупов, В.А. Курилов</i> Профилактика синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке при правосторонней гемиколэктомии по поводу рака	54

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

<i>А.В. Польшовский, А.О. Расулов, Д.В. Кузьмичев, И.А. Трофимов, Н.А. Козлов, Ж.М. Мадьяров</i> Успешный случай лечения пациента с солитарной фиброзной опухолью малого таза (клиническое наблюдение)	64
---	----

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ	71
-------------------------------------	----

Contents

Editorial	10
LITERATURE REVIEW	
<i>E.P. Kharchenko, I.A. Solov'ev</i> Microbiota, immune system and colorectal cancer	11
<i>S.G. Scherbak, D.A. Vologzhanin, D.V. Gladyshev, O.S. Glotov, A.S. Golota, T.A. Kamilova, D.V. Lantukhov, S.A. Kovalenko, D.G. Lisovets, A.M. Sarana</i> Prognostic biomarkers of gastrointestinal neoplasia	20
ORIGINAL REPORT	
<i>E.N. Desyatov, F.Sh. Aliyev, V.Yu. Zuev, A.S. Kir'yanova, V.Yu. Kuznetsov, K.V. Schepkin</i> Colorectal screening. First results	31
<i>Yu.A. Barsukov, S.S. Gordeev, V.A. Ivanov, A.G. Malikhov, S.E. Ponomarev, R.I. Tamrazov, Yu.M. Timofeev</i> Modified Duhamel procedure as a method of reconstructive colon surgery after Hartmann procedure	38
<i>N.V. Dobrova, E.A. Aratyunyan, I.N. Polushkina, V.A. Aliev</i> Ftorafur in combination with oxaliplatin and irinotecan in patients with disseminated colorectal cancer: preliminary results	44
<i>V.L. Martynov, A.G. Semenov, V.N. Rulyov, A.A. Tulupov, V.A. Kurilov</i> Prevention of small intestine bacterial overgrowth syndrome after right hemicolectomy for colon cancer	54
CASE REPORT	
<i>A.V. Polynovskiy, A.O. Rasulov, D.V. Kuzmichev, I.A. Trofimov, N.A. Kozlov, Zh.M. Madyarov</i> Successful treatment of a solitary fibrous tumor in the small pelvis: a case report	64
INFORMATION FOR AUTHORS	71

От редакции

Многоуважаемые коллеги!

Мы рады представить Вам новый номер журнала «Онкологическая колопроктология». Среди составляющих его публикаций хотелось бы обратить особое внимание на статью коллег из г. Тюмени, в которой приведены результаты внедрения программы скрининга колоректального рака на региональном уровне. Ни один разрабатываемый метод диагностики и лечения не сравнится с программами скрининга по потенциальной возможности снижения риска заболеваемости и улучшения результатов лечения больных колоректальным раком. Внедрение программ профилактического обследования широких слоев населения неизбежно сопряжено со значительными организационными сложностями. Мы уверены, что нашим читателям, как и нам, будет интересна успешная инициатива, осуществленная в Тюменской области, и надеемся, что аналогичные программы будут реализованы и в других регионах нашей страны.

Также в этом номере мы представляем анонс монографии главного редактора нашего журнала профессора Ю.А. Барсукова, в которой подробно проанализирован более чем 30-летний опыт работы хирургического отделения проктологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. В данной книге отражена эволюция подходов к лечению больных раком прямой кишки в одном из крупнейших онкопроктологических стационаров нашей страны.

Надеемся, что собранные в номере материалы будут Вам интересны, и, как всегда, с радостью ждем новых статей от наших авторов.

*Искренне Ваша,
редакционная коллегия*

Микробиота, иммунная система и колоректальный рак

Е.П. Харченко¹, И.А. Соловьев²

¹ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» РАН;
Россия, 194223 Санкт-Петербург, проспект Тореза, 44;

²ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России;
Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

Контакты: Евгений Петрович Харченко neuro.children@mail.ru

В статье кратко рассматриваются физиологические аспекты микробиоты кишечника человека, связь дисбиоза с колоректальным раком (КРР), нарушения иммунной системы при развитии КРР, механизмы избегания опухоли иммунного надзора, варианты генетической нестабильности при КРР, коллизии и перспективы иммунотерапии при КРР.

Ключевые слова: микробиота, генетическая нестабильность, иммунная система, колоректальный рак

DOI: 10.17650/2220-3478-2017-7-4-11-19

Microbiota, immune system and colorectal cancer

E.P. Kharchenko¹, I.A. Solov'ev²

¹I.M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences;
44 Toreza Prospekt, Saint Petersburg 194223, Russia;

²S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia; 6 Akademika Lebedeva St., Saint Petersburg 194044, Russia

The article briefly considers physiological aspects of the human gut microbiota, associations between dysbiosis and colorectal cancer (CRC), disturbance of immune system in CRC, mechanisms of avoidance of immune surveillance by tumors, genetic instability in CRC, collisions and perspective of immunotherapy of CRC.

Key words: microbiota, immune system, genetic instability, colorectal cancer

Введение

На протяжении более 100 лет представления об этиологии и патогенезе колоректального рака (КРР) усложнялись и расширялись. Первоначально возникновение КРР связывали с генетической предрасположенностью, однако впоследствии было доказано, что в большинстве случаев КРР возникает спорадически [1]. Сегодня критическим фактором прогрессирования рака считается воспаление, поскольку многие опухоли возникают в местах инфицирования, хронического раздражения и воспаления. Микроокружение опухоли, представленное в основном воспалительными клетками, рассматривается как обязательный участник неопластического процесса, развития пролиферации, выживания и миграции клеток опухоли. Но роль воспаления в канцерогенезе неоднозначна [2]. Так, например, в случае КРР объяснить связь между раком и воспалением сложно хотя бы потому, что у лиц с хроническим воспалением кишечника, включая болезнь Крона, отмечается лишь незначительное увеличение частоты возникновения КРР [3].

Этиологические факторы КРР, помимо генетических мутаций и воспаления, включают эпигенетические изменения, изменения питания, дисфункцию иммун-

ной системы. В последние годы к ним относят и микробиоту, под которой подразумевается популяция микроорганизмов (бактерии, археи, грибы, простейшие и вирусы), заселяющих все части нашего организма. Наметившиеся успехи в иммунотерапии некоторых типов рака путем ингибирования иммунных ключевых точек и переноса Т-клеток с химерными антигенными рецепторами [4] стимулировали поиски новых иммунотерапевтических подходов к лечению различных опухолей, в том числе и КРР.

Целью настоящей статьи является краткий анализ данных о роли микробиоты и нарушений иммунной системы в развитии КРР и перспектив его иммунотерапии.

Микробиота

Физиология микробиоты. Существование человеческого организма невозможно без взаимодействия с внешней средой и ее многочисленными обитателями, среди которых микроорганизмы занимают особое место. Человеческий организм не является самодостаточным, микробиота имеет важное значение для многих его физиологических процессов, особенно в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), где формирует

микроэкосистемы. ЖКТ представляет собой первую линию защиты от микроорганизмов, привносимых извне главным образом через пищу и напитки. Он обладает уникальной системой надзора — мукозальной иммунной системой, на которую приходится почти 50 % всех клеток иммунной системы организма. Клетки мукозальной иммунной системы осуществляют надзор за составом микробиоты ЖКТ, удаляя патогенные виды и проявляя толерантность к комменсалам и пищевым компонентам.

В кишечнике микробиота активно вовлечена в морфогенез, различные метаболические процессы и поддержание гомеостаза. Особенно показательны в этом отношении наблюдения за гнотобионтными мышами. В отсутствие микробиоты эти животные более чувствительны к инфекциям, у них отмечаются снижение васкуляризации стенки кишечника, удлинение ворсинок кишечного эпителия из-за атрофии крипт и уменьшение скорости его обновления, снижение энзиматической переваривающей активности, продукции цитокинов, уровня сывороточных иммуноглобулинов и числа внутриэпителиальных лимфоцитов, уменьшение толщины мышечного слоя и размеров Пейеровых бляшек. Заселение кишечника таких мышей микробиотой обеспечивало восстановление мукозальной иммунной системы и индуцирование экспрессии различных генов, связанных с поглощением нутриентов, метаболизмом, ангиогенезом, мукозальной барьерной функцией и развитием нервной системы кишечника. Микробиота в кишечнике контактирует со 2-м (после мозга) наиболее крупным пулом нервных клеток организма и с самым крупным пулом иммунных клеток, оказывая влияние на формирование когнитивных функций и иммунный статус организма [5–7].

Множественные эффекты кишечной микробиоты, отличающейся поразительным разнообразием состава входящих в нее микроорганизмов, не могли не привлечь внимание исследователей к изучению ее роли в патогенезе КРР. Поскольку непременным атрибутом КРР являются мутационные изменения генома клеток эпителия толстого кишечника, микробиота, возможно, связана как с формированием генотоксического стресса, способствующего генетическим и эпигенетическим изменениям кишечного эпителия, так и с поддержанием воспалительного состояния кишечника, которые вместе с окислительным и нитрозативным стрессами приводят к КРР [3].

Традиционные культуральные методы анализа микробиоты позволяют идентифицировать не более 10–25 % составляющих ее видов микроорганизмов, остальная часть, представленная анаэробами, практически не была доступна идентификации из-за невозможности их культивирования. Лишь внедрение методов секвенирования нуклеиновых кислот последнего поколения позволило оценить сложность видового состава микробиоты.

Для анализа состава микробиоты используются данные о первичной структуре генов 16S рибосомальной РНК, идентифицируемых в ДНК микроорганизмов фекалий. Выбор генов 16S рибосомальной РНК был predetermined их малым размером и консервативностью структуры, сочетающихся с наличием вариативных областей, которых оказалось достаточно для дифференциации видов [8]. Результаты оценки видового и количественного состава микробиоты человека существенно варьируют в зависимости от методов анализа, выбора контингента исследуемых субъектов, критериев идентификации и других факторов. По некоторым данным, численность микроорганизмов, составляющих микробиоту человека, примерно в 10 раз превышает число клеток в его организме, а их микробиом (совокупный геном разных видов, составляющих микробиоту) больше генома человека в 100–150 раз. Состав микробиоты колеблется в весьма широком диапазоне, и некоторые авторы оценивают его в 35 000 видов [8, 9].

Важная роль вирусов в формировании здоровья и инфекций человека, особенности их жизненного цикла и огромная численность оправдывают введение понятия вирома по аналогии с понятиями микробиоты и микробиома. Виром включает не только вирусы эукариот, но и фаги. В его состав входят возбудители разных типов инфекций и вирусы, способные интегрироваться в геном человека (например, эндогенные ретровирусы) или прокариот. Новые методы секвенирования дают основание полагать о существовании множества ранее неизвестных вирусов эукариот [10].

В норме разнообразие и динамичность состава микробиоты обеспечивают множество симбиотических связей: составляющие ее микроорганизмы участвуют в метаболизме липидных и полисахаридных комплексов, нейтрализации лекарственных препаратов и канцерогенов, модуляции подвижности кишечника и висцеральной чувствительности, созревании иммунной системы на ранних этапах жизни и поддержании гомеостаза на протяжении всей жизни человека.

В зависимости от возраста, стиля жизни, характера питания и самого генотипа субъекта видовой состав микробиоты может варьировать. Доминируют в микробиоте представители типов *Firmicutes* (30–50 %), *Bacteroidetes* (20–40 %) и *Actinobacteria* (1–10 %). Строгие анаэробы, включая *Bacteroides*, *Eubacterium*, *Bifidobacterium*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus* и *Atopobium*, составляют основную, а факультативные анаэробы, такие как *Lactobacilli*, *Enterococci*, *Streptococci* и *Enterobacteriaceae*, — меньшую (примерно в 1000 раз) часть микробиоты толстого кишечника. В тонком кишечнике на долю *Bacteroidetes* и *Actinobacteria* приходится лишь 50 % от общего числа видов, заселяющих кишечник [11].

Колонизация кишечника микробиотой начинается непосредственно после рождения, и первыми его

заселяют факультативные анаэробы *Lactobacilli*, *Enterococci* и *Enterobacteriaceae*. *Bifidobacterium*, *Bacteroides* и *Clostridium* колонизируют кишечник постепенно, со временем снижая отношение числа факультативных анаэробов к числу строгих анаэробов. Относительно постоянный состав микробиоты, сходный с таковым у взрослых, формируется у ребенка примерно к 3 годам жизни и почти не меняется на протяжении последующих лет. Лишь при старении состав микробиоты претерпевает изменения, которые выражаются в снижении ее видового разнообразия [12].

В число метаболических функций, выполняемых микробиотой, входит анаэробная ферментация углеводов с образованием CO_2 , H_2 , CH_4 , короткоцепочечных жирных кислот и таких метаболитов, как фенольные соединения, амины, аммиак, нитрозосоединения и индолы. Они могут влиять на экспрессию генов, пролиферацию и дифференциацию кишечного эпителия, опосредовать синтез витаминов, ионную абсорбцию и образование слизи. Столь сложная метаболическая активность микробиоты влияет на получение энергии из поглощенной пищи, регулирует хранение жира, помогает абсорбированию субстратов как для хозяина, так и для самой микробиоты, и вовлечена в регуляцию ее роста [8, 12]. Множество продуцируемых микробиотой метаболитов могут быть токсичными для хозяина и самой микробиоты, являясь основой микробной интерференции, препятствующей колонизации кишечника другими видами и проявляющейся при лечении антибиотиками или при заражении патогенными видами. Механизмы интерференции остаются не вполне ясными. Возможно, они связаны с конкуренцией за адгезивные молекулы мукозального барьера и метаболиты или с образованием антимикробных факторов [3, 13, 14].

Дисбиоз и колоректальный рак. Состав микробиоты кишечника характеризуется стабильностью во времени и эластичностью (восполняемостью), т.е. способностью восстанавливаться после различных пертурбаций. Если изменения микробиоты находятся вне пределов ее эластичности, они ведут к постоянному изменению ее состава. Эти изменения, разрушающие симбиотические отношения между хозяином и микробиотой, обычно рассматриваются как дисбиоз. Дисбиоз приводит к недостаточности контроля за патогенными микроорганизмами и нерегулируемому воспалению или иммунному ответу против комменсалов и в итоге к сильному острому или хроническому тканевому поражению, наблюдаемому, например, при воспалительных заболеваниях кишечника, таких как болезнь Крона или язвенный колит. В последнее время доказана роль дисбиоза в развитии ожирения, метаболического синдрома, сахарного диабета I типа, заболеваний нервной системы, бронхиальной астмы, кожных болезней, а также КРР. Состав и стабильность микробиоты при дисбиозе в значительной степени определяются

локальными механизмами защиты хозяина и реакцией иммунной системы.

Одна из проблем в диагностике дисбиоза заключается во множественности его признаков и трудностях дифференцирования причины и следствий его возникновения [15]. Роль микробиоты в развитии КРР может прямо или косвенно реализовываться прежде всего путем развития и поддержания воспаления при дисбиозе. Последнее входит в число ключевых маркеров канцерогенеза прежде всего потому, что увеличивает генетическую нестабильность клеток кишечного эпителия, а при возникшей опухоли помогает создавать благоприятное для нее окружение. Таким образом, дисбиоз может модулировать иммунные механизмы и контролировать ответ на противоопухолевую терапию [16, 17].

При ассоциированном с колитом КРР грамположительные комменсальные бактерии *Fusobacterium nucleatum*, помимо создания провоспалительного окружения, способны также индуцировать развитие КРР путем экспрессии фактора вирулентности FadA, являющегося молекулой поверхностной адгезии и облегчающего прикрепление микроорганизмов к эпителиальным клеткам кишечника. FadA взаимодействует с мембранным E-кадгеринном, поддерживающим целостность межклеточных связей эпителиальных клеток, что приводит к потере контактов между клетками, возрастанию параклеточной проницаемости и проникновению в эпителий других бактерий, вызывающих реакцию иммунной системы. Кроме того, FadA способен активировать бета-катениновый сигналинг и экспрессию ряда генов, включая факторы транскрипции, маркеры стволовых клеток и факторы, стимулирующие пролиферацию эпителиальных клеток [18]. Поскольку *Fusobacterium nucleatum* способны прикрепляться к слизистой оболочке кишечника и аденоматозным полипам в нем, предполагается, что они способствуют как развитию КРР в нормальной слизистой оболочке, так и ускорению канцерогенеза в уже существующих аденомах. Повышенное содержание копий гена *FadA*, отмечаемое у пациентов с КРР, предложено рассматривать как маркер фактора риска КРР [19]. Токсин фрагилизин, продуцируемый представителями рода *Bacteroides*, индуцирует пролиферацию эпителия толстого кишечника путем активации онкогена *c-MYC* и запуска воспалительных реакций посредством интерлейкина-8 (interleukin-8, IL-8) [20].

Потенциально развитие спорадического КРР может происходить с участием генотоксических субстанций, выделяемых различными микроорганизмами. Так, бактерии могут содействовать образованию клетками самого хозяина NO и вторичных реактивных соединений азота (через активацию макрофагов), которые способны повреждать ДНК. К тому же сами бактерии способны генерировать NO как промежуточный субстрат азотистого цикла, в котором NO

восстанавливается до N_2 анаэробными денитрофицирующими бактериями [21]. На гнотобионтных и моноассоциированных мышах показано, что *Lactobacilli* и *Bifidobacteria* способны генерировать значительные количества NO. Однако биологическая роль NO, вырабатываемого микробиотой кишечника, полностью еще не ясна [22].

Другой мощный источник мутаций генома – реактивные соединения O_2 , которые способны генерировать как иммунные клетки при воспалении, так и представители микробиоты (например, *Enterococcus faecalis*) [23]. Эффекты реактивных соединений O_2 многогранны и включают точечные мутации, разрывы ДНК, сшивки белков с ДНК. Продуцируемые бактериями токсины также обладают способностью повреждать ДНК. Показано, что цитолетальный раздувающий токсин и колибактин, продуцируемые *Escherichia coli* и другими грамотрицательными бактериями, повреждают ДНК, вызывая нестабильность генома, и ведут к развитию КРР [24].

Все больше накапливается фактов касательно вклада нормального микробного метаболизма нутриентов в развитие патологии кишечника. Пища человека богата гетероциклическими аминами, особенно много их образуется в рыбе и красном мясе при кулинарной обработке. Содержащиеся в этих продуктах производные хинолина являются проканцерогенами, способными метаболизироваться анаэробными кишечными бактериями рода *Eubacterium* в мощные мутагены [25]. А бактерии вида *Bacteroides* сами генерируют эфироподобные жирные кислоты (например, фекапентаены), способные индуцировать окислительные повреждения ДНК [26]. Известен и другой пример, связанный с метаболизмом бактерий: так, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca* и *Pseudomonas aeruginosa* посредством алкогольдегидрогеназы ферментируют выпитый человеком и поступивший в кишечник из циркулирующей крови алкоголь в ацетальдегид, обладающий канцерогенными свойствами. Сам же алкоголь способен изменять метаболизм фолата и косвенно содействовать мутагенезу, поскольку фолат играет ключевую роль в синтезе ДНК, являясь источником углеродной группы при синтезе нуклеотидов [27, 28].

Помимо влияния на ДНК, другие продукты нормального метаболизма комменсальных бактерий также могут влиять на развитие КРР. Так, например, сульфат-редуцирующие бактерии *Desulfovibrio*, *Desulfomonas*, *Desulfobacter* и *Desulfococcus* при восстановлении SO_4^{-2} за счет энергии лактата, пирувата или ацетата выделяют H_2S , который хотя и не повреждает ДНК, но модулирует процессы пролиферации, апоптоза и дифференциации эпителиальных клеток толстого кишечника через RAS-МЕК-ERK-путь и выступает как потенциально способствующий канцерогенезу агент [29, 30].

Компоненты пищи могут по-разному метаболизироваться микробиотой, влияя на развитие КРР. В случае красного мяса метаболизм его белков приводит к образованию нитрозамина и гетероциклических аминов, которые рассматриваются как факторы риска развития КРР [31]. Пища, богатая волокнами, напротив, рассматривается как препятствующая развитию КРР, поскольку переваривание микробиотой сложных углеводов приводит к накоплению короткоцепочечных жирных кислот, в частности бутирата, который служит главным источником энергии для эпителиальных клеток толстого кишечника и в зависимости от дозы модулирует экспрессию различных генов, оказывая антипролиферативное действие на большинство клеточных линий КРР и ускоряя апоптоз и дифференциацию [32]. Однако данные по бутирату противоречивы, поскольку эффекты микробной ферментации волокон и образования бутирата сложны и зависят от генотипа хозяина, состава микробиоты и присутствия других метаболитов [33].

Иммунная система и колоректальный рак

В настоящее время в рамках клинических исследований и в экспериментальных моделях получено множество доказательств того, что микробиота, оказывая влияние на иммунную систему, играет важную роль в индукции и прогрессировании КРР и его ответе на терапию. Влияние микробиоты на рак может быть локальным, проявляющимся на уровне самого кишечника, или системным, реализующимся первоначально через интактный барьер, а затем при его нарушении. В свою очередь, иммунные и воспалительные ответы на КРР очень сложны и адаптированы к стадии рака, контексту его микроокружения и особенно к составу микробиоты.

Нарушения иммунной системы при колоректальном раке. Предложено множество гипотез о влиянии дисбиоза на возникновение КРР, основанных преимущественно на данных экспериментальных моделей. В частности, есть мнение, что дисбиоз, возникший в результате инфламмосомной недостаточности, может способствовать канцерогенезу по причине недостаточности IL-18, необходимого для восстановления тканей, защиты против опухоли и поддержания равновесия в микробиоте. Микробиота при дисбиозе может вести к хроническому воспалению, возрастанию бактериальной транслокации из-за нарушения барьерной функции кишечного эпителия, усилению IL-6 сигнала. Ассоциированные с патогенами молекулы, распознаваемые Toll-подобными рецепторами на поверхности эпителиальных клеток, макрофагов и миофибробластов, запускают различные пути развития КРР. Например, эпирегулин и амфирегулин являются лигандами рецептора эпидермального фактора роста и индуцируют пролиферацию через активацию MAPK/ERK-пути. Воспаление ведет к активации различных сигнальных путей, вызывая с помощью

цитокинов дисрегуляцию генов и канцерогенез. Цитокины Th17 клеток характерны для ранних стадий КРР и индуцируются посредством молекул сигнального пути трансдукции STAT3. Некоторые из них активируют факторы транскрипции, контролирующие выживание клеток и их пролиферацию, а также ангиогенез. С IL-6 и IL-1b ассоциированы индукция ДНК-метилтрансфераз и образование малых некодирующих РНК, которые блокируют гены, оказывающие супрессорное действие на опухоль [3].

Об ассоциации КРР и микробиоты свидетельствует тот факт, что КРР не развивался у гнотобионтных, дефицитных по IL-10 и у дважды (TCR β /p53) нокаутированных мышей. При спорадическом КРР и ассоциированном с колитом КРР у мышей значительно снижается разнообразие микробиоты. У гнотобионтных мышей, колонизированных фекалиями мышей со спорадическим КРР или ассоциированным с колитом КРР, отмечалось увеличение частоты и числа опухолей по сравнению с мышами, колонизированными фекалиями здоровых животных. У грызунов ассоциированный с колитом КРР можно индуцировать путем химического мутагенеза, при этом у них отмечается изменение состава микробиоты, выражающееся в преобладании представителей родов *Bacteroides*, *Odoribacter* и *Allobaculum*. Однако у мышей, обработанных химическими мутагенами, опухоли не развивались, если животные получали антибиотики. У мышей, колонизированных фекалиями мышей с опухолями, рак также не развивался, если животных не обрабатывали мутагенами, что свидетельствует о ключевой роли кишечной микробиоты в иницировании развития КРР, ассоциированного с колитом.

Развитие ассоциированного с колитом КРР является результатом сложного взаимодействия между хроническим воспалением и дисбиозом, приводящего к необратимым изменениям в клетках кишечного эпителия. Микробиота дефицитных по IL-10 мышей со спонтанно развивающимся острым колитом характеризовалась снижением разнообразия состава и преобладанием представителей семейства *Enterobacteriaceae*. У дефицитных по IL-10 мышей, колонизированных *Escherichia coli* или *Enterococcus faecalis*, развивалось воспаление кишечника, но лишь у животных, колонизированных *Escherichia coli*, формировались опухоли. Колибактин, продукт гена *pks Escherichia coli* NC101, расщепляет двуспиральную ДНК в клетках эпителия кишечника и способствует развитию инвазивной карциномы у дефицитных по IL-10 мышей, обработанных азоксиметаном.

Токсин, образуемый *Bacteroides fragilis*, как отмечалось выше, запускает развитие КРР посредством связывания с эпителиальными клетками и стимулирования расщепления молекулы клеточной адгезии E-кадгерина. Поскольку уровень экспрессии гена этого токсина *Bacteroides fragilis* и гена *pks Escherichia*

coli NC101 выше у пациентов с КРР по сравнению со здоровыми индивидуумами, предполагается, что аберрантная пролиферация этих бактерий, вызванная дисбиозом кишечника, индуцирует нарушение барьерной функции эпителия и способствует развитию ассоциированного с колитом КРР. Однако существует некоторая неопределенность, поскольку в мышинной модели химического мутагенеза при колонизации фекалиями пациентов с КРР у животных развивалось меньше опухолей, чем при колонизации фекалиями здоровых индивидуумов. Кроме того, выявлена роль кишечной микробиоты при раке, подвергнутом лечению: микробиота влияла не только на эффективность химиотерапии, но и на ее побочные эффекты. И гнотобионтные, и обработанные антибиотиками мыши демонстрировали резистентность к циклофосамиду и снижение числа патогенных Th17 клеток. У людей вызванное дисбиозом хроническое воспаление кишечника предрасполагает к развитию ассоциированного с колитом КРР: в течение 30 лет от момента развития язвенного колита у 20 % пациентов отмечается ассоциированный с колитом КРР со смертельным исходом у половины из них. Показано, что он не связан с развитием карциномы из аденомы, но тесно связан с дисбиозом [34].

Отмечено, что в реакции иммунной системы на первичный КРР, циркулирующие его клетки и метастазы в печени вовлечены в основном CD8⁺-лимфоциты, NK-, NKT- и T_{рег}-клетки, супрессорные клетки миелоидного происхождения, ассоциированные с опухолью макрофаги, нейтрофилы. Для стадии выхода раковых клеток в циркуляцию характерны явления связывания их с тромбоцитами и появление растворимых форм антигенов человеческих лейкоцитов sHLA-E и sHLA-G, а также экзосом. Избегание клетками КРР надзора иммунной системы достигается путем подавления экспрессии главных комплексов гистосовместимости и индукции T_{рег}-клеток, а также активации молекул CTLA-4 и PD-1, ингибирующих активность T-лимфоцитов и входящих в систему «контрольных точек» иммунной системы. Подавление активности T-лимфоцитов наступает, когда экспрессированная ими молекула CTLA-4 взаимодействует с молекулой B7 на антигенпрезентирующей клетке. Другой способ дезактивации T-лимфоцитов осуществляется при взаимодействии экспрессированных ими молекул PD-1 с их лигандами PD-L1 или PD-L2 на антигенпрезентирующих клетках [35–37].

С усовершенствованием методов иммунологии стало ясно, что многие опухоли, включая и КРР, ранее казавшиеся «молчаливыми», вызывают активные реакции иммунной системы. КРР, как известно, развивается постепенно, по мере обретения клетками кишечного эпителия все большего числа мутаций и эпигенетических изменений, которые обуславливают появление в клетках КРР новых белков. Иммунная

система способна распознавать их и, соответственно, элиминировать из организма. Но при образовании опухоли новых вариантов белков, не узнаваемых иммунной системой, опухоль может избежать ее надзора [37].

Множественность типов колоректального рака. Рассмотрение перспектив иммунотерапии КРР целесообразно предварить рассмотрением природы его множественности и источников его иммуногенности. Гетерогенность КРР проявляется как на клиническом и гистопатологическом, так и на молекулярном и генетическом уровнях [38, 39]. Патогенез КРР варьирует в соответствии с происходящими в опухолевых клетках генетическими и эпигенетическими изменениями, которые тесно обуславливают друг друга, определяя многоэтапность генеза КРР. Различные пути канцерогенеза характеризуются существованием нескольких паттернов генетической нестабильности, проявляющихся клиническими и патологическими признаками.

В клетках КРР источником генетической нестабильности могут быть несколько механизмов. Первый связан с микросателлитной нестабильностью, обусловленной соматическими мутациями (вставками и делециями) в повторяющихся коротких блоках ДНК, рассеянных в кодирующих и не кодирующих белки последовательностях генома. Микросателлитная нестабильность связана с нарушением репарационной системы ДНК, включающей ферменты MLH1, MLH2, MSH6 и PMS2, и ведет к геномной нестабильности и, соответственно, к повышению чувствительности клеток к малигнизации. В зависимости от числа мутировавших сателлитных ДНК различают низкую и высокую микросателлитную нестабильность.

Вторым источником генетической нестабильности клеток при КРР является хромосомная нестабильность (изменение кариотипа клетки за счет изменения числа и/или структуры хромосом), определяющая большую часть случаев КРР, развивающегося по схеме «аденома–карцинома». Хромосомная нестабильность характеризуется накоплением мутаций в специфических онкогенах (*BRAF*, *KRAS*, *PI3K*) и генах, оказывающих супрессорное действие на опухоль (*APC*, *TP53*).

Третий источник генетической нестабильности — изменения фенотипа метилирования дуплетов CpG в ДНК. Гиперметилирование областей промотора репрессирует транскрипцию ряда генов, оказывающих супрессорное действие на опухоль. Гипометилированными при КРР нередко оказываются длинные LINE-1 либо короткие Alu нуклеотидные повторы, что также ведет к хромосомной нестабильности и глобальной потере импринтинга [38, 40, 41]. Перечисленные механизмы генетической нестабильности не исключают возможности их совместного проявления в различных комбинациях, что обуславливает множественность клинических форм КРР.

Последствиями генетической нестабильности являются изменения в регуляции экспрессии белков (например, наблюдается aberrантная экспрессия тех белков, которые дестабилизируют нормальный цикл клеток) и появление белков с измененной аминокислотной последовательностью, на которые реагирует иммунная система. При КРР иммунореактивными обычно оказываются раковый эмбриональный антиген, молекула адгезии эпителиальных клеток, муцин I, рецептор эпидермального фактора роста, белок p53 и др. Повышенная частота мутаций белков при КРР с микросателлитной нестабильностью ассоциировалась с большей иммуногенностью этих белков, выраженной инфильтрацией опухолей цитотоксическими CD8⁺-лимфоцитами, сниженной частотой метастазов и более высокой выживаемостью больных по сравнению с больными КРР с хромосомной нестабильностью [37]. Вместе с тем у больных КРР с микросателлитной нестабильностью нередко наблюдалась недостаточность экспрессии главного комплекса гистосовместимости класса I, что способствовало избеганию опухолями надзора иммунной системы [35, 36].

Соматические мутации, в том числе и онкогенные, происходят на протяжении всей жизни организма и на всех этапах развития опухоли, порождая в ней множество клеточных клонов, наделенных различными изменениями генома и динамикой роста [42]. Резкие различия разных типов опухолей, как и пациентов с одним и тем же типом опухоли, по числу выявляемых в них изменений генома затрудняют дифференциацию определяющих канцерогенез мутаций-драйверов от сопутствующих. Следовательно, при каждом типе опухоли и в пределах составляющих ее клонов реализуются множество программ канцерогенеза, что исключает проявление чувствительности всех пациентов с тем или иным типом опухоли к любой монотерапии: лучевой, химио- или иммунотерапии. Из-за большой протяженности кишечника содержит множество локусов с разным набором мутаций генома. Хирургическое удаление злокачественной опухоли с прилегающими с обеих сторон и кажущимися здоровыми отрезками кишечника примерно в 25 % случаев не избавляет пациента от повторного возникновения КРР. При этом новые очаги КРР возникают, согласно гипотезе полевого канцерогенеза [43], рассматривающей кишечник как протяженное поле локусов со множеством туморогенных мутаций, за счет пополнения опухолевых клеток новыми мутациями.

Коллизии и перспективы иммунотерапии колоректального рака. Иммунной системе отводят главную роль в уничтожении раковых клеток, но на определенной стадии развития опухоли уходят из-под ее контроля, используя различные механизмы, что затрудняет использование иммунотерапии. Клинические испытания ингибирования иммунных ключевых точек оказались успешными у части пациентов

с раком (меланома, немелкоклеточный рак легких, почечно-клеточный рак, рак мочевого пузыря и др.), но были неэффективны при КРП с микросателлитной стабильностью, раке яичников, раке предстательной железы и протоковой аденокарциноме поджелудочной железы [44]. И даже для тех типов рака, применительно к которым была показана успешность блокирования иммунных ключевых точек, эффект терапии проявлялся лишь у части пациентов и не в полной мере.

В число средств иммунотерапии входят также вакцины на основе антигенов опухоли, моноклональные антитела, методы адоптивной клеточной терапии, терапии дендритными клетками, загруженными антигенами опухоли, терапии онколитическими вирусами. Однако даже это множество подходов не покрывает многообразия механизмов, с помощью которых опухоли формируют свою иммунную привилегию. Участники иммуносупрессивных стратегий и способы избегания опухолями надзора иммунной системы удивительно разнообразны и включают: изменение молекул сигнальной трансдукции в эффекторных клетках; нарушение механизма презентации антигена (например, утрату экспрессии молекул HLA класса I или подавление экспрессии молекул, участвующих в процессинге и презентации антигена молекулами HLA класса I); активацию негативных костимулирующих сигналов в опухолевом микроокружении; развитие иммуносупрессивных и активацию проапоптозных путей; ингибирование дифференциации и созревания дендритных клеток; разные популяции T-регуляторных клеток; индуцибельные T_H1-регуляторные клетки; IL-13-продуцирующие NKT-клетки; различные подмножества миелоидных и плазматоцитидных дендритных клеток, ориентированных на иммуносупрессивные, а не на иммуностимулирующие эффекты; избегание цитолитических лимфоцитов путем синтеза ингибитора гранзим-В-перфоринового пути; синтез как опухолями, так и ассоциированными с ними миелоидными клетками избыточных количеств нитроксида или проявление в них повышенной активности аргиназы-1; распад триптофана индоламин-2,3-диоксигеназой, способствующий блокированию T-клеток CD8⁺ и апоптозу T-клеток CD4⁺; abortивную стимуляцию T-клеток толерогенными антигенпрезентирующими клетками, нагруженными опухолевыми антигенами [2, 45, 46].

Каждый орган с физиологической иммунной привилегией (мозг, глаза, печень, кишечник и др.), как и каждый тип опухоли и каждый клон ее клеток, наделен своей комбинацией механизмов, определяющей «высоту барьера» его защищенности от иммунной системы. Из множественности механизмов, обеспечивающих естественную иммунную привилегию органов и патологическую иммунную привилегию опухолей, следует невозможность и ненадежность поддержания иммунной привилегии за счет какого-либо одного

из этих механизмов. Распространенность иммунной привилегии в организме свидетельствует о том, что механизмы самосохранения и защиты организма не ограничены лишь рамками иммунной системы и ассоциированы со структурными особенностями органов.

Суть иммунной привилегии в ее физиологическом или же патологическом проявлении (при раке) состоит в локальном избегании надзора иммунной системы, причем для каждого органа или патологического состояния иммунная привилегия обеспечивается своим набором стратегий [47]. В кишечнике специфичность иммунной привилегии проявляется в поддержании отсутствия иммунного ответа на компоненты пищи, их метаболиты и кишечную микробиоту. Иммуносупрессивное окружение опухоли обеспечивается взаимодействием в ней разных типов клеток [44]. Опухоли лишь используют, а не создают или разрабатывают стратегии избегания надзора иммунной системы. Разнообразие иммуносупрессивных свойств разных опухолей возникает не за счет новых механизмов (что не исключено в случае вирус-индуцированных опухолей), а из-за несбалансированности в них экспрессии генов, охватывающей и те гены, что ответственны за физиологическую иммунную привилегию. Последние в норме используются разными органами для устранения избыточной активности иммунной системы [47].

Из многообразия путей избегания и супрессии иммунной системы при раке следует невозможность надежно противостоять ему моноиммунотерапией. В аспекте вырожденности механизмов канцерогенеза иммунотерапия должна быть синергичной с другими видами терапии и нацеленной на снятие разных механизмов иммуносупрессии.

В последние годы предметом внимания стали интегрированные в геном человека эндогенные ретровирусы, контролирующие экспрессию генов путем работы в качестве энхансеров и промоторов и изменения метилирования ДНК [48]. Кроме того, их белки env вызывают сильную иммуносупрессию. Экспрессия генов эндогенных ретровирусов показана при многих типах рака, включая и КРП. В частности при КРП показана экспрессия генов эндогенных ретровирусов HERV-E и HERV-H, причем экспрессия генов HERV-H отмечалась в период прогрессирования заболевания и коррелировала с микросателлитной нестабильностью генома опухолевых клеток и инвазией ими лимфатических узлов вне зависимости от возраста пациентов, локализации и градации опухоли и мутаций в ее геноме. Это послужило основанием рассматривать экспрессию генов HERV-H в качестве нового маркера КРП [49].

В связи с этиологической ролью эндогенных ретровирусов при КРП нельзя не упомянуть о результатах анализа связи между экспрессией их генов и химиорезистентностью культивированных клеток КРП от нелеченых пациентов. Во-первых, в этих клетках были

выявлены экспрессия генов HERV и повышение их экспрессии после обработки клеток цитостатиками, что предполагает тесную связь этих эндогенных ретровирусов с резистентностью к химиотерапии. Во-вторых, некоторые противовирусные препараты обладали цитотоксической активностью и способностью подавлять экспрессию эндогенных ретровирусов *in vitro*. Показано также, что различные противовирусные соединения в монорежиме либо в сочетании с противоопухолевыми препаратами приводили к антипролиферативному эффекту и подавлению экспрессии различных элементов эндогенных ретровирусов в высокорезистентных к химиотерапии клетках КРР. Это послужило основанием рекомендовать для улучшения результатов терапии КРР и химиотерапию с противовирусными препаратами [50]. Новые ожидания в терапии рака порождены технологиями редактирования геномов клеток опухоли и иммунной системы пациента (например, посредством защитной системы CRISPR/Cas бактерий и архей), испытания которых развернуты уже в нескольких странах [51].

Заключение

Развитие КРР в организме происходит в условиях сложного взаимодействия микробиоты и регулярно поступающих пищевых компонентов и их метаболитов. Оба фактора могут играть активную роль в патогенезе КРР, но сама их сложность и множественность путей их взаимодействия затрудняют идентификацию ведущих механизмов канцерогенеза при различных типах КРР. Иммунная система при КРР не безмолвствует, и, по-видимому, именно ее противодействие канцерогенезу объясняет столь длительную во многих случаях отсрочку клинического проявления КРР. Гетерогенность КРР предполагает существование множества программ супрессии иммунной системы у разных пациентов и невозможность использования только иммунотерапии у больных КРР. При наличии в опухоли множества клонов клеток с разными наборами генетических и эпигенетических аберраций, динамикой роста и чувствительностью к терапевтическим воздействиям терапия КРР должна быть многоцелевой и затрагивать различные системы организма.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. De Rosa M., Rega D., Costabile V. et al. The biological complexity of colorectal cancer: insights into biomarkers for early detection and personalized care. *Ther Adv Gastroenterol* 2016;9(6):861–86. DOI: 10.1177/1756283X16659790.
2. Харченко Е.П. Канцерогенез: иммунная система и иммунотерапия. *Иммунология* 2011;32(1):50–6. [Kharchenko E.P. Carcinogenesis: the immune system and immunotherapy. *Immunologiya = Immunology* 2011;32(1):50–6. (In Russ.)].
3. Irrazábal T., Belcheva A., Girardin S.E. et al. The multifaceted role of the intestinal microbiota in colon cancer. *Molecular Cell* 2014;54(2):309–20. DOI: 10.1016/j.molcel.2014.03.039.
4. Makkouk A., Weiner G.J. Cancer immunotherapy and breaking immune tolerance: new approaches to an old challenge. *Cancer Res* 2014;75(1):5–10. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-2538.
5. Ha C., Lam Y.Y., Holmes A.J. Mechanistic links between gut microbial community dynamics, microbial functions and metabolic health. *World J Gastroenterol* 2014;20(44):16498–517. DOI: 10.3748/wjg.v20.i44.16498.
6. Pflughoeft K.J., Versalovic J. Human microbiome in health and disease. *Annu Rev Pathol* 2012;7:99–122. DOI: 10.1146/annurev-pathol-011811-132421.
7. McDermott A.J., Huffnagle G.B. The microbiome and regulation of mucosal immunity. *Immunology* 2013;142(1):24–31. DOI: 10.1111/imm.12231.
8. Jandhyala S.M., Talukdar R., Subramanyam C. et al. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol* 2015;21(29):8787–803. DOI: 10.3748/wjg.v21.i29.8787.
9. Dzutsev A., Goldszmid R.S., Viaud S. et al. The role of the microbiota in inflammation, carcinogenesis, and cancer therapy. *Eur J Immunol* 2015;45(1):17–31. DOI: 10.1002/eji.201444972.
10. Cadwell K. The virome in host health and disease. *Immunity* 2015;42(5):805–13. DOI: 10.1016/j.immuni.2015.05.003.
11. Gagnière J., Raisch J., Véziant J. et al. Gut microbiota imbalance and colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2016;22(2):501–18. DOI: 10.3748/wjg.v22.i2.501.
12. Tojo R., Suárez A., Clemente M.G. et al. Intestinal microbiota in health and disease: role of bifidobacteria in gut homeostasis. *World J Gastroenterol* 2014;20(41):15163–76. DOI: 10.3748/wjg.v20.i41.15163.
13. Bäuml A.J., Sperandio V. Interactions between the microbiota and pathogenic bacteria in the gut. *Nature* 2016;535(7610):85–93. DOI: 10.1038/nature18849.
14. Eloe-Fadrosh E.A., Rasko D.A. The human microbiome: from symbiosis to pathogenesis. *Annu Rev Med* 2013;64:145–63. DOI: 10.1146/annurev-med-010312-133513.
15. Forbes J.D., Van Domselaar G., Bernstein C.N. The gut microbiota in immune-mediated inflammatory diseases. *Front Microbiol* 2016;7:1081. DOI: 10.3389/fmicb.2016.01081.
16. Peterson C.T., Sharma V., Elmén L., Peterson S.N. Immune homeostasis, dysbiosis and therapeutic modulation of the gut microbiota. *Clin Exp Immunol* 2014;179(3):363–77. DOI: 10.1111/cei.12474.
17. Muszer M., Noszczyńska M., Kasperkiewicz K. et al. Human microbiome: when a friend becomes an enemy. *Arch Immunol Ther Exp* 2015;63(4):287–98. DOI: 10.1007/s00005-015-0332-3.
18. Fardini Y., Wang X., Temoin S. et al. *Fusobacterium nucleatum* adheres to FcγR2b and alters endothelial integrity. *Mol Microbiol* 2011;82(6):1468–80. DOI: 10.1111/j.1365-2958.2011.07905.x.

19. Rubinstein M.R., Wang X., Liu W. et al. *Fusobacterium nucleatum* promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-cadherin/b-catenin signaling via its FadA adhesin. *Cell Host Microbe* 2013;14(2):195–206. DOI: 10.1016/j.chom.2013.07.012.
20. Wu S., Morin P.J., Maouyo D. et al. *Bacteroides fragilis* enterotoxin induces c-Myc expression and cellular proliferation. *Gastroenterology* 2003;124(2):392–400. DOI: 10.1053/gast.2003.50047.
21. Lundberg J.O., Weitzberg E., Cole J.A. et al. Nitrate, bacteria and human health. *Nat Rev Microbiol* 2004;2(7):593–602. DOI: 10.1038/nrmicro929.
22. Sobko T., Huang L., Midtvedt T. et al. Generation of NO by probiotic bacteria in the gastrointestinal tract. *Free Radic Biol Med* 2006;41(6):985–91. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2006.06.020.
23. Huycke M.M., Moore D.R. *In vivo* production of hydroxyl radical by *Enterococcus faecalis* colonizing the intestinal tract using aromatic hydroxylation. *Free Radic Biol Med* 2002;33(6):818–26.
24. Arthur J.C., Perez-Chanona E., Muhlbauer M. et al. Intestinal inflammation targets cancer-inducing activity of the microbiota. *Science* 2012;338(6103):120–3. DOI: 10.1126/science.1224820.
25. Carman R.J., van Tassel R.L., Kingston D.G. et al. Conversion of IQ, a dietary pyrolysis carcinogen to a direct-acting mutagen by normal intestinal bacteria of humans. *Mutat Res* 1988;206(3):335–42.
26. De Kok T.M., van Maanen J.M., Lankema J. et al. Electron spin resonance spectroscopy of oxygen radicals generated by synthetic fecapentaene-12 and reduction of fecapentaene mutagenicity to *Salmonella typhimurium* by hydroxyl radical scavenging. *Carcinogenesis* 1992;13(7):1249–55. PMID: 1322251.
27. Salaspuro M. Bacteriocolonial pathway for ethanol oxidation: characteristics and implications. *Ann Med* 1996;28(3):195–200. PMID: 8811162.
28. Choi S.W., Mason J.B. Folate status: effects on pathways of colorectal carcinogenesis. *J Nutr* 2002;132(8 suppl):2413S–8S. PMID: 12163703.
29. Deplancke B., Finster K., Graham W.V. et al. Gastrointestinal and microbial responses to sulfate supplemented drinking water in mice. *Exp Biol Med (Maywood)* 2003;228(4):424–33. PMID: 12671187.
30. Christl S.U., Scheppach W., Kasper H. Hydrogen metabolism in the large intestine – physiology and clinical implications. *Z Gastroenterol* 1995;33(7):408–13. PMID: 7571760.
31. Gill C.I., Rowland I.R. Diet and cancer: assessing the risk. *Br J Nutr* 2002;88(suppl 1):S73–87. DOI: 10.1079/BJN2002632.
32. Hague A., Manning A.M., Hanlon K.A. et al. Sodium butyrate induces apoptosis in human colonic tumour cell lines in a p53-independent pathway: implications for the possible role of dietary fibre in the prevention of large-bowel cancer. *Int J Cancer* 1993;55(3):498–505. PMID: 8397167.
33. Caderni G., De Filippo C., Luceri et al. Effects of black tea, green tea and wine extracts on intestinal carcinogenesis induced by azoxymethane in F344 rats. *Carcinogenesis* 2000;21(11):1965–9. PMID: 11062155.
34. Yamamoto M., Matsumoto S. Gut microbiota and colorectal cancer. *Genes Environ* 2016;38:11. DOI: 10.1186/s41021-016-0038-8.
35. Formica V., Cereda V., Nardecchia A. et al. Immune reaction and colorectal cancer: friends or foes? *World J Gastroenterol* 2014;20(35):12407–19. DOI: 10.3748/wjg.v20.i35.12407.
36. Pernot S., Terme M., Voron T. et al. Colorectal cancer and immunity: what we know and perspectives. *World J Gastroenterol* 2014;20(14):3738–50. DOI: 10.3748/wjg.v20.i14.3738.
37. De Vries N.L., Swets M., Vahrmeijer A.L. et al. The immunogenicity of colorectal cancer in relation to tumor development and treatment. *Int J Mol Sci* 2016;17(7):1030. DOI:10.3390/ijms17071030.
38. Mármol I., Sánchez-de-Diego C., Pradilla Dieste A. et al. Colorectal carcinoma: a general overview and future perspectives in colorectal cancer. *Int J Mol Sci* 2017;18(1):E197. DOI: 10.3390/ijms18010197.
39. Ballester V., Rashtak S., Boardman L. Clinical and molecular features of young-onset colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2016;22(5):1736–44. DOI: 10.3748/wjg.v22.i5.1736.
40. Rodriguez-Salasa N., Dominguez G., Barderas R. et al. Clinical relevance of colorectal cancer molecular subtypes. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017;109:9–19. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2016.11.007.
41. Aghagolzadeh P., Radpour R. New trends in molecular and cellular biomarker discovery for colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2016;22(25):5678–93. DOI: 10.3748/wjg.v22.i25.5678.
42. Patel A., Tripathi G., Gopalakrishnan K. Field cancerisation in colorectal cancer: a new frontier or pastures past? *World J Gastroenterol* 2015;21(13):3763–72. DOI: 10.3748/wjg.v21.i13.3763.
43. Podlaha O., Riester M., De S., Michor F. Evolution of the cancer genome. *Trends Genet* 2012;28(4):155–63. DOI: 10.1016/j.tig.2012.01.003.
44. Joyce J.A., Fearon D.T. T-cell exclusion, immune privilege, and the tumor microenvironment. *Science* 2015;348(6230):74–80. DOI: 10.1126/science.aaa6204.
45. Palucka A.K., Coussens L.M. The basis of oncoimmunology. *Cell* 2016;164(6):1233–47. DOI: 10.1016/j.cell.2016.01.049.
46. Харченко Е.П. Иммунное узнавание и иммунная привилегия. *Иммунология* 2008;29(2):118–24. [Kharchenko E.P. Immune recognition and immune privilege. *Immunologiya = Immunology* 2008;29(2):118–24. (In Russ.)].
47. Харченко Е.П. Иммунная привилегия: патологический аспект. *Иммунология* 2009;30(4):249–55. [Kharchenko E.P. Immune privilege: a pathological aspect. *Immunologiya = Immunology* 2009;30(4):249–55. (In Russ.)].
48. Sunstova M., Garazha A., Ivanova A. et al. Molecular functions of human endogenous retroviruses in health and disease. *Cell Mol Life Sci* 2015;72(19):3653–75. DOI: 10.1007/s00018-015-1947-6.
49. Philippe P., Mullins C.S., Naville M. et al. Expression of young HERV-H loci in the course of colorectal carcinoma and correlation with molecular subtypes. *Oncotarget* 2015;6(37):40095–50111. DOI: 10.18632/oncotarget.5539.
50. Diaz-Carballo D., Acikelli A.H., Klein J. et al. Therapeutic potential of antiviral drugs targeting chemorefractory colorectal adenocarcinoma cells overexpressing endogenous retroviral elements. *J Exp Clin Cancer Res* 2015;34:81. DOI 10.1186/s13046-015-0199-5.
51. Harrison M.M., Jenkins B.V., O'Connor-Giles K.M. et al. A CRISPR view of development. *Genes Dev* 2016;28(17):1859–72. DOI: 10.1101/gad.248252.114.

Прогностические биомаркеры неоплазии желудочно-кишечного тракта

С.Г. Щербак^{1,2}, Д.А. Вологжанин³, Д.В. Гладышев^{1,2}, О.С. Глотов¹, А.С. Голота¹, Т.А. Камилова³,
Д.В. Лантухов³, С.А. Коваленко¹, Д.Г. Лисовец¹, А.М. Сарана^{1,2}

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

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

²Кафедра последипломного медицинского образования медицинского факультета ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9;

³Кафедра военно-полевой терапии ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

Контакты: Дмитрий Викторович Лантухов lantuxov@yandex.ru

В эпоху персонализированного лечения онкологи стремятся адаптировать лечение к особенностям конкретного пациента, подчеркивая важность непрерывного поиска точных биомаркеров. Прогностические биомаркеры отражают сложную биологию, которая позволяет раковой опухоли прогрессировать. Внутриопухолевая гетерогенность включает в себя генетическую, эпигенетическую и функциональную. Генетическая внутриопухолевая гетерогенность является следствием клональной эволюции и причиной прогрессирования заболевания. В процессе онкогенеза постоянно накапливаются генетические aberrации, в результате чего раковые опухоли становятся генетически гетерогенными, с множеством сосуществующих клонов, меняющихся с течением времени. При этом специфические мутации ассоциированы с определенными стадиями развития опухоли, которые коррелируют с соответствующими гистопатологическими стадиями заболевания. Многие пациенты с колоректальным раком после резекции опухоли имеют рецидив заболевания, несмотря на проведение адъювантной терапии, в то время как у некоторых пациентов не происходит рецидива, несмотря на отсутствие лечения. Выявление надежных предикторов исхода после резекции остается важной проблемой, поэтому срочно необходимы переоценка существующих критериев и поиск новых прогностических и предиктивных биомаркеров для отбора пациентов, которые могли бы получить пользу от адъювантной химиотерапии.

Прогностический биомаркер отражает естественную историю развития опухоли и предоставляет информацию о вероятном исходе и прогнозе независимо от специфического лечения. Предиктивные биомаркеры указывают на чувствительность или резистентность опухоли к определенному лечению. Некоторые биомаркеры могут быть одновременно прогностическими и предиктивными. Генные мутации и эпигенетические aberrации, изменяющие внутриклеточные сигнальные пути, могут быть важными факторами онкогенеза. В этом контексте онкогены, гены-супрессоры опухолей и малые некодирующие молекулы РНК привлекают внимание в качестве потенциальных регуляторов и биомаркеров онкогенеза и оцениваются в клинических исследованиях.

Ключевые слова: колоректальный рак, прогностический биомаркер, внутриопухолевая гетерогенность, генетическая гетерогенность, эпигенетическая гетерогенность, адъювантная терапия, онкоген, ген-супрессор опухоли, мутация, гиперметилирование, микроРНК, онкогенез, клинические исследования

DOI: 10.17650/2220-3478-2017-7-4-20-30

Prognostic biomarkers of gastrointestinal neoplasia

S.G. Scherbak^{1,2}, D.A. Vologzhanin³, D.V. Gladyshev^{1,2}, O.S. Glotov¹, A.S. Golota¹, T.A. Kamilova³,
D.V. Lantukhov³, S.A. Kovalenko¹, D.G. Lisovets¹, A.M. Sarana^{1,2}

¹City Hospital No. 40 of Kurortny District; 9 Borisova St., Sestroretsk, Saint Petersburg 197706, Russia;

²Saint Petersburg State University, Department Postgraduate Medical Education of the Medical Faculty;
7–9 Universitetskaya naberezhnaya, Saint Petersburg 199034, Russia;

³Department Military Therapy of S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia;
6 Akademika Lebedeva St., Saint Petersburg 194044, Russia

In the era of personalized treatment, oncologists are striving to tailor medical treatment to the characteristics of the individual patient, emphasizing the importance of a continuous search for accurate biomarkers. Prognostic biomarkers reflect the intricate underlying biology that enables cancer to progress. Intratumoral heterogeneity includes genetic, epigenetic and functional heterogeneity. Genetic intratumoral heterogeneity is a consequence of clonal evolution and a cause of disease progression. During the oncogenesis process, genetic aberrations accumulate continuously, result of this process is that tumors are genetically heterogeneous, with a plurality of coexisting clones that vary over time. Herewith specific mutations are associated with particular stages of tumor development, correlates with specific histopathological disease stages. Many patients with colorectal cancer have disease recurrence after resection of the tumor despite adjuvant therapy, while some patients don't have a relapse despite the absence of treatment. Identifying reliable predictors of outcome after resection is a universal prob-

lem. So the reassessment of the current criteria and better prognostic and predictive biomarkers for the selection of patients who might benefit from adjuvant chemotherapy are urgently needed.

A prognostic biomarker reflects the natural history of the tumor and provides information on the likely outcome and prognosis, independent of a specific treatment. Predictive biomarkers indicate the sensitivity or resistance of the tumor to a given treatment. Some markers can be both prognostic and predictive. Gene mutations and epigenetic aberrations that modify the intracellular signaling pathways may be important factors in oncogenesis. In this context, oncogenes, genes – tumor suppressors and small non-coding RNA have attracted attention as potential biomarkers and regulators of oncogenesis and evaluate in clinical trials.

Key words: colorectal cancer, prognostic biomarker, intratumoral heterogeneity, genetic heterogeneity, epigenetic heterogeneity, adjuvant therapy, oncogene, tumor suppressor gene, mutation, hypermethylation, microRNA, oncogenesis, clinical trials

Введение

Колоректальный рак (КРР) является 3-м по распространенности видом рака во всем мире и 2-й ведущей причиной смерти от рака в Европе. Ежегодно 1,36 млн человек в мире получают диагноз КРР [1]. Если лечение начато достаточно рано, 5-летняя выживаемость для всех стадий КРР составляет от 65 до 90 %. Однако для пациентов, чье заболевание было диагностировано в метастатической стадии, 5-летняя выживаемость снижается до 8–10 % [2, 3]. На момент постановки диагноза КРР у 70–80 % пациентов имеется локализованное заболевание, поддающееся хирургическому лечению. После резекции, несмотря на проведение адъювантной терапии, у 40–50 % пациентов с КРР стадии III и стадии II высокого риска наблюдается рецидив за счет развития метастазов, преимущественно локализованных в печени.

КРР возникает в результате сложного взаимодействия между генетическими и эпигенетическими факторами, факторами образа жизни и окружающей среды. Генетические факторы объясняют около 35 % всех случаев КРР [4]. Молекулярная гетерогенность КРР является важным фактором изменчивости прогноза и ответа на лечение пациента, определяющим чувствительность или резистентность к отдельным видам терапии. Углубленное понимание молекулярной гетерогенности имеет важное значение для стратификации риска и реализации оптимальной терапевтической стратегии [2, 5, 6]. Несмотря на определенные успехи в лечении рака, химиотерапевтические препараты недостаточно эффективны по причине развития у пациентов имманентной или приобретенной резистентности. В связи с этим нужны предиктивные биомаркеры для выявления пациентов с низкой или высокой вероятностью ответа на химиотерапию.

Обоснованиями для введения в схему лечения адъювантной химиотерапии являются ликвидация микрометастазов и предотвращение рецидива рака. При I стадии болезни рецидив заболевания наблюдается менее чем у 10 % пациентов, и в этом случае проведение адъювантной терапии не рекомендуется, поскольку не дает никаких преимуществ. При II стадии резецированного КРР риск рецидивов возрастает до 20 %. Несмотря на имеющиеся рекомендации,

клиническое решение о необходимости адъювантной терапии конкретного пациента остается сложным по причине значительной изменчивости опухоли, не зависящей от стадии заболевания. Возникает потребность в прогностических биомаркерах, которые смогут показать, каким пациентам действительно грозит рецидив заболевания, а также в предиктивных биомаркерах, предоставляющих информацию о том, будет ли польза конкретному пациенту от определенного вида адъювантной терапии или она несет повышенный риск токсичности [2].

Генетика колоректального рака

Секвенирование опухолевого генома КРР показало, что в каждой опухоли спонтанно возникает около 75 различных мутаций, и не менее 15 из них являются предикторами заболевания. При этом число мутаций, общих для различных первичных КРР, очень мало. Таким образом, становится очевидно, что таргетная терапия будет эффективной лишь у группы пациентов с определенным типом мутаций, для которых существуют препараты [7].

Подобно другим онкологическим заболеваниям, КРР характеризуется геномной, в том числе хромосомной, нестабильностью, которая наблюдается в 85 % случаев КРР [2, 8, 9] и отражает изменение числа хромосом или их крупных фрагментов, что приводит к изменению числа копий (copy number variation, CNV) ДНК и ассоциированных с ними онкогенов и генов-супрессоров опухолей (негативных регуляторов клеточной пролиферации, дифференцировки и апоптоза) [10]. CNV затрагивает все хромосомы. Увеличение числа копий ДНК чаще обнаруживается в хромосомах (участках хромосом) 7, 8q, 13, 19, 20q и X, потери числа копий ДНК – в хромосомах (участках хромосом) 1p, 4, 8p, 15, 17p, 18, 19 и 22q. Численное значение CNV сильно варьирует в опухолевых образцах разных пациентов, подтверждая высокую молекулярную гетерогенность КРР. Например, увеличение числа копий локуса 8q21–24, где локализованы онкогены *c-MYC* (триггер WNT/ β -катенин-зависимого сигнального пути, наиболее часто вовлеченного в колоректальный канцерогенез) и *EIF3H* (eukaryotic translation initiation factor 3 subunit H),

ассоциированный с пролиферацией, инвазией и онкогенностью, отмечается примерно в 70 % случаев КРР. Делеции хромосомы 18q (где находится опухолевый супрессор ген *DCC*) наблюдали в 64 % случаев [8]. Потери хромосомы 17p, на которой локализован ген-супрессор опухолей *TP53* (tumor protein 53), обнаруживаются в 75 % колоректальных карцином, но редко – при доброкачественных поражениях. В целом считается, что для полного развития КРР необходимы по меньшей мере 7 генетических «ударов» [6].

Профили генной экспрессии КРР отличаются от профилей нормальной слизистой оболочки. E. Bigagli и соавт. идентифицировали 3592 гена, которые дифференциально экспрессируются в КРР по сравнению с нормальной слизистой оболочкой, из них 2498 генов активированы и 1094 – репрессированы. Около 1400 генов (примерно 40 % всех дифференциально экспрессирующихся генов) ассоциированы с CNV (репрессированные гены локализованы в регионах с потерей числа копий, активированные – в регионах с увеличением числа копий). Большинство активированных генов являются элементами сигнальных путей регуляции клеточного цикла, гены с уменьшенным числом копий – элементами TGF- β -зависимого и апоптозного путей. Анализ выживаемости пациентов позволил установить, что экспрессия 65 генов ассоциирована с прогнозом течения заболевания, особенно генов *ABCC2/ MRP2* (ATP binding cassette subfamily C member 2 mitochondrial 37S ribosomal protein), *IL17R* (interleukin-17 receptor) и *IGF2BP2* (insulin-like growth factor 2 mRNA binding protein 2) (отношение рисков – 11, 25 и 34 соответственно). Предполагается, что данные изменения можно использовать в качестве прогностических биомаркеров при определении стадии заболевания и прогнозировании клинического исхода у больных КРР [8].

Колоректальный канцерогенез приводится в действие молекулярными изменениями, активирующими пролиферативные и метастатические сигнальные пути, такие как EGFR-, WNT-, TP53- и TGF- β -зависимые сигнальные пути [5]. Мутации, регулирующие клеточную пролиферацию, дифференцировку и апоптоз, накапливаются в опухолевых клетках, обеспечивая им преимущество в выживании по сравнению с окружающим нормальным кишечным эпителием. Эти мутации способствуют трансформации ткани кишечника в аденому, способную в результате еще ряда дополнительных генетических aberrаций полностью превратиться в инвазивную карциному. Порядок, в котором мутации накапливаются в процессе развития КРР, неслучаен. На самом раннем этапе формирования очагов aberrантных крипт мутации в гене *APC* (adenomatous polyposis coli) являются молекулярными детерминантами ранних полипоидных поражений. Для роста аденомы требуются дополнительная онкогенная мутация в гене *KRAS* и синергетическое

действие мутантных генов *APC* и *KRAS*, составляющее основу дисплазии и клональной экспансии в формирующейся колоректальной опухоли. Последующая злокачественная трансформация обусловлена дополнительными инактивирующими мутациями и аллельными потерями, затрагивающими гены-супрессоры опухолей *SMAD4* и *TP53*. Делеции хромосомы 18q в колоректальных опухолях включают в себя 2 важнейших гена-супрессора опухолей – *DCC* и *SMAD4* [7, 6, 11]. Белки семейства SMAD являются ключевыми внутриклеточными регуляторами пути TGF- β /BMP, участвующими в дифференцировке, апоптозе и многих других клеточных процессах. Потеря гена *SMAD4* (10 % всех случаев КРР), кодирующего эти белки, является предиктором плохого ответа на терапию с использованием 5-фторурацила и плохого прогноза [12].

Анти-EGFR-терапия. Связывание рецептора EGFR (epidermal growth factor receptor) с лигандом активирует внутриклеточный сигнальный каскад через взаимосвязанные эффекторные сигнальные пути RAS-RAF-MAPK-MEK-ERK и PI3K-AKT-PTEN-mTOR. Оба сигнальных пути участвуют в нормальном росте, пролиферации и дифференцировке клеток, и нарушение регуляции этих путей способствует развитию и прогрессированию рака. Мутации в генах семейства онкогенов *RAS* (*KRAS*, *NRAS*, *HRAS*), *BRAF* и *PIK3CA*, кодирующих сигнальные белки, приводят к конститутивной активации путей независимо от нормальных лиганд-рецепторных взаимодействий. Мутации *KRAS* (30–60 % всех случаев КРР [5]) активируют и MAPK-, и PI3K/mTOR-пути, в то время как мутации гена *BRAF*, кодирующего непосредственную мишень гена *KRAS*, активируют только MAPK-путь, но не PI3K-mTOR-путь. Анти-EGFR-моноклональные антитела препарата цетуксимаб увеличивают продолжительность жизни пациентов с рефрактерным метастатическим КРР (мКРР), когда используются в виде монотерапии или в комбинации с химиотерапией. В настоящее время только мутации *RAS*-семейства представляют собой валидированные и широко используемые предиктивные биомаркеры для анти-EGFR-терапии мКРР [2].

Рандомизированное исследование фазы III CRYSTAL (Cetuximab Combined With Irinotecan in First-Line Therapy for Metastatic Colorectal Cancer – цетуксимаб в сочетании с иринотеканом в 1-й линии терапии мКРР) показало, что добавление цетуксимаба к химиотерапии в режиме FOLFIRI (5-фторурацил, лейковорин, иринотекан) значительно увеличивало общую выживаемость (ОВ), выживаемость без прогрессирования (ВБП) и частоту объективного ответа (полного или частичного регресса опухоли) у больных мКРР (преимущественно левосторонним), у которых опухолевые клетки не несли мутации во 2-м экзоне гена *KRAS*. Цетуксимаб не оказывал терапевтического эффекта, если клетки опухоли несли мутации во 2-м экзоне гена *KRAS* [13]. Таким образом, анти-EGFR-лечение

показано только пациентам с опухолями без мутаций *RAS*. Американское общество клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology) и Европейское общество медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology) рекомендуют тестировать экзоны 2, 3 и 4 в генах *KRAS* и *NRAS* у больных КРР, идентифицируя тем самым дополнительные 14,7–23,0 % пациентов, которые не смогут воспользоваться преимуществами анти-EGFR-терапии [14–16]. В настоящее время стандарт терапии 1-й линии больных мКРР, мутантным по гену *RAS*, состоит из 1-, 2- или 3-компонентной химиотерапии + бевацизумаб (анти-VEGF (vascular endothelial growth factor) антитело) [16]. Статус гена *RAS* может быть использован только как негативный предиктивный маркер, то есть мутация *RAS* является предиктором резистентности к анти-EGFR-терапии, но ее отсутствие не гарантирует положительный результат, так как только 40–60 % больных без мутаций во 2-м экзоне гена *KRAS* отвечают на анти-EGFR-терапию [2]. Это означает, что многие из этих пациентов могут иметь дополнительные мутации, объясняющие резистентность к анти-EGFR-терапии, и не обязательно в гене *KRAS*.

Анти-BRAF-таргетная терапия. Ген *BRAF* также является элементом сигнального пути MAPK/ERK. Мутантные по *BRAF* опухоли, как и следовало ожидать, проявляют такую же резистентность к анти-EGFR-терапии, как и мутантные по генам *RAS*. Мутация в гене *BRAF* (4–18 % всех случаев КРР) в 80 % случаев представляет собой замену валина-600 на глутамин (V600E, 1799_1800del/insAA). Эта мутация приводит к активации работы гена и ассоциирована с резистентностью к ингибиторам EGFR и чувствительностью к синтетическим ингибиторам BRAF-киназы вемурафенибу (Зелбораф) и дабрафенибу (Тафинлар) [17]. Пациенты с мКРР, мутантным по гену *BRAF*, имеют крайне неблагоприятный прогноз [18]. Метаанализ 1035 пациентов с *BRAF*-мутантным КРР II/III стадии, получивших хирургическое лечение в сочетании с адьювантной химиотерапией, показал, что ОВ и ВБП у них была хуже, чем у пациентов без мутации *BRAF* [19].

Результаты метаанализов показали также отсутствие или недостаточную эффективность анти-EGFR-терапии у пациентов с *BRAF*-мутантными опухолями, что свидетельствует о нецелесообразности использования данного вида лечения в этой подгруппе [7]. Эффективность EGFR-ингибитора цетуксимаба отмечена только при левосторонних опухолях без мутаций *RAS/BRAF*, а при правосторонних опухолях эффект от препарата отсутствует [20]. На данный момент лучшие результаты у пациентов с *BRAF*-мутантным мКРР достигнуты при химиотерапии по схеме FOLFOXIRI (5-фторурацил, фолиевая кислота, оксалиплатин, иринотекан) + бевацизумаб [7]. При наличии в опухоли других мутаций в гене *BRAF* или мутаций протеинкиназы BRAF сигнальный каскад может быть ингибирован

с помощью ингибиторов киназы MEK — следующего компонента сигнального пути EGFR-RAS-RAF-MAPK-MEK-ERK. Комбинированное ингибирование киназ BRAF и MEK в *BRAF*-мутантном мКРР с помощью синтетических ингибиторов дабрафениба и траметиниба (Мекинист) приводит к подавлению киназы MAPK у всех больных [18, 21].

Фосфатидилинозитол-3-киназа (PI3K) способствует клеточной пролиферации как эффектор EGFR-пути. Мутации гена *PIK3CA* (каталитическая субъединица PI3K) присутствуют в 10–20 % всех случаев КРР, чаще проксимальной локализации [22]. Оценить прогностическую роль изолированной мутации *PIK3CA* трудно, так как до 50 % опухолей несут также мутации *BRAF* и еще 40 % имеют сопутствующую мутацию *RAS* [23, 24].

Активация WNT/ β -катенин-сигнального пути. WNT — митогенный рецептор клеточной поверхности. WNT имеет ключевое значение для регуляции активности стволовых клеток в криптах кишечника и обновления эпителия. Опухолевый супрессор APC является негативным регулятором гена *CTNNB1*, кодирующего β -катенин, — ключевого элемента WNT-сигналинга [5]. Мутации опухолевого супрессора APC активируют сигнальный WNT-путь через индукцию β -катенина, который транслоцируется в ядро и активирует транскрипцию различных онкогенов [2]. Неконтролируемая активация WNT поддерживает пролиферацию и выживаемость клеток, ингибирует дифференцировку и смерть клеток, активирует развитие желудочно-кишечных полипов и карцином. Белки WNT/ β -катенин-сигнального пути, активированного в большинстве колоректальных опухолей, могут быть таргетированы низкомолекулярными ингибиторами танкиразы (фермента посттрансляционной модификации). Ингибиторы танкиразы вызывают деградацию β -катенина и нарушение WNT-сигнальной трансдукции, тем самым подавляя пролиферацию опухолевых клеток [25].

Дерегуляция mTOR и его эффекторов (VEGF и др.) связана с плохим прогнозом, поэтому mTOR и VEGF рассматриваются в качестве лекарственных мишеней при рефрактерном мКРР. Ангиогенез играет важную роль в колоректальном канцерогенезе. В настоящее время лицензированы 4 антиангиогенных препарата для использования при мКРР: бевацизумаб (анти-VEGF-антитела) и рамуцизумаб (анти-VEGFR-антитела), зив-афлиберцепт (ингибитор VEGF) и регорафениб (ингибитор VEGFR) [2]. Комбинация химиотерапии с таргетной терапией против VEGF- и EGFR-зависимых сигнальных путей увеличила медиану ОВ до более чем 30 мес в клинических исследованиях с таргетными препаратами [26].

Транскрипционный фактор CDX2 (caudal type homeobox transcription factor 2) высокоспецифичен для зрелого (дифференцированного) кишечного эпителия. Отсутствие экспрессии CDX2 в КРР (7–13 %

всех случаев) означает низкокодифференцированный характер опухоли (очень незрелый фенотип опухолевых клеток) и коррелирует с неблагоприятным прогнозом. Адьювантная химиотерапия повышает выживаемость пациентов с CDX2-отрицательными опухолями стадий II и III [27]. Экспрессия CDX2 рассматривается как негативный прогностический биомаркер для определения КРР II стадии высокого риска и противопоказание к адьювантной терапии [2].

Мутации в гене-супрессоре опухолей *P53* содержат 50–70 % колоректальных опухолей. *P53wt* отвечает за индукцию апоптоза в ответ на повреждение ДНК клетки. Мутационный статус *TP53* – сильный независимый прогностический маркер эффективности адьювантной химиотерапии 5-фторурацилом при КРР с метастазами в лимфатических узлах: выживаемость повышается только у пациентов с КРР N1 *P53wt* [28].

Более 80 % 5-фторурацила (основа химиотерапии КРР в течение многих десятилетий) метаболизируются в печени ферментом дигидропиримидин дегидрогеназой (dihydropyrimidine dehydrogenase, *DPYD*). Частичный или полный дефицит *DPYD* в результате мутации в гене *DPYD* подвергает пациентов тяжелой или угрожающей жизни токсичности 5-фторурацила, поэтому *DPYD* считается надежным прогностическим маркером токсичности, связанной с этим препаратом. Тестирование пациента на предмет наличия дефицита *DPYD* может предотвратить чрезмерную и потенциально опасную для жизни токсичность терапии. В случае гомозиготного дефицита *DPYD* рекомендуется полный отказ от 5-фторурацила, в случае гетерозиготного – снижение дозы по меньшей мере на 50 %. В то же время высокий уровень экспрессии *DPYD* ассоциирован с плохим исходом у пациентов с IV стадией КРР [29].

Полиморфизм гена *UGT1A1* предложен в качестве прогностического биомаркера токсичности, связанной с иринотеканом. Адаптация дозы иринотекана в соответствии с генотипом *UGT1A1* не снижает эффективности лечения [30].

Резистентность к анти-EGFR-терапии может быть обусловлена амплификацией онкогена *HER2* (human epidermal growth factor receptor 2). У 5 % пациентов с мКРР, несущих *KRASwt* и резистентных к лечению цетуксимабом, амплифицирован *HER2*. В исследовании фазы II HERACLES двойной таргетной терапии, сочетающей трастузумаб (анти-*HER2*-антитела) и лапатиниб (анти-*HER1/EGFR*-антитела), у больных рефрактерным мКРР с *KRAS wt* и амплификацией и/или гиперэкспрессией *HER2*, 30 % пациентов достигли объективного ответа и еще 44 % – стабилизации заболевания [31, 32].

Система репарации ошибок репликации (РОР) ДНК (DNA mismatch repair) обеспечивает геномную стабильность за счет устранения ошибочно спаренных оснований и коротких шпилечных повторяющихся нуклеотидных последовательностей (микросател-

литов), возникающих в процессе репликации ДНК. Мутации в генах РОР способствуют возникновению и накоплению множества соматических мутаций, нестабильности генома, росту и диссеминации опухоли. Таким образом, носители мутации в одном из генов РОР имеют высокий риск развития КРР (60–90 %) [6]. Дефект РОР ДНК является критерием, который используется при отборе пациентов со II стадией рака толстой кишки высокого риска для адьювантной химиотерапии [7].

Пятнадцать процентов колоректальных опухолей характеризуются **микросателлитной нестабильностью (МСН)** – молекулярным маркером дефектной РОР и одним из наиболее информативных генетических признаков рака толстой кишки ранней стадии [33]. МСН обычно является результатом инактивации системы РОР ДНК в результате гиперметилирования (80 % sporadических случаев КРР МСН⁺) или мутаций (20 % случаев КРР МСН⁺) в генах *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* и *PMS2*. Инактивация работы этих генов приводит к накоплению ошибок репликации микросателлитных последовательностей в генах-супрессорах опухолей. Sporadический КРР МСН⁺ в 40–60 % случаев несет мутацию *BRAFV600E*, чрезвычайно редкую при семейной форме КРР – синдроме Линча, поэтому для различения sporadических и наследственных форм КРР МСН⁺ проводят анализ мутации V600E [34]. КРР с дефектной РОР имеет ряд клинико-функциональных особенностей в виде преобладания проксимальной локализации в толстой кишке, низкой дифференциации, муцинозной гистологии, интенсивной лимфоцитарной инфильтрации опухоли [2].

Статус МСН связан с принципиально иной биологией опухоли, по сравнению с другими случаями КРР, и имеет большое клиническое значение, поскольку пациенты с опухолями фенотипа МСН⁺ на ранних стадиях имеют более благоприятный прогноз, чем пациенты с опухолями фенотипа МСН⁻. Частота рецидивов у пациентов с опухолями МСН⁺ II стадии слишком мала, чтобы оправдать адьювантную химиотерапию для всех пациентов этой группы. Больным раком толстой кишки МСН⁺ II и III стадий не следует назначать фторпиримидиновую монотерапию, так как эта стратегия для них неэффективна, в отличие от оксалиплатин-содержащей адьювантной терапии [35]. Добавление оксалиплатина к 5-фторурацилу, являющееся в настоящее время стандартом адьювантной терапии, значительно эффективнее при опухолях МСН⁺ [36]. Таким образом, в настоящее время в клинической практике используется предиктивный биомаркер потенциальной эффективности адьювантной терапии КРР – фенотип МСН/ОР: пациентам с опухолями МСН⁺ II стадии не стоит назначать адьювантную химиотерапию, а пациентам с опухолями МСН⁺ III стадии следует проводить адьювантную химиотерапию на основе оксалиплатина, а не фторпиримидина. Пациенты с *KRAS*-мутант-

ным раком толстой кишки МСН⁻ III стадии имеют плохой прогноз и характер диссеминации, ассоциированный с метастазами в легких [7, 37].

Эпигенетика колоректального рака

Метилирование ДНК. Эпигенетическими изменениями в настоящее время считаются наследственные изменения экспрессии генов, не связанные с изменениями последовательности ДНК. Статус метилирования ДНК является одним из наиболее частых эпигенетических изменений, влияющих на регуляцию экспрессии генов. Возрастные эпигенетические изменения генов-супрессоров опухоли могут быть одним из самых ранних событий, предрасполагающих онкогенную трансформацию нормальной слизистой оболочки. Метилирование ДНК происходит по динуклеотидам CpG в промоторах генов. КРР характеризуется большим числом одновременно метилированных CpG-островков, что приводит к инактивации генов-супрессоров опухолей и генов системы репарации ДНК [6]. Группа КРР фенотипа CIMP⁺ (CpG island methylator phenotype) обладает уникальными молекулярными и клинико-патологическими признаками, в том числе преобладанием проксимальной локализации в толстой кишке и муцинозной гистологией [11]. Идентификация метилированных генов в полипах толстой кишки позволяет использовать эти гены в качестве биомаркеров для раннего обнаружения КРР [38].

Фенотипы CIMP⁺ и CIMP⁻ (как и МСН⁺ и МСН⁻) связаны с ответом на химиотерапию. Статус CIMP является одним из наиболее перспективных биомаркеров неблагоприятного прогноза у пациентов с КРР, особенно фенотипа МСН⁻. Безрецидивная выживаемость (БРВ) после лечения 5-фторурацилом больных КРР CIMP⁺ снижена по сравнению с больными КРР CIMP⁻. Добавление иринотекана к адьювантной терапии (5-фторурацил + лейковорин) КРР III стадии увеличивает ОВ пациентов с опухолями толстой кишки CIMP⁺ МСН⁻ [38].

Добавление оксалиплатина к 5-фторурацилу эффективнее в опухолях фенотипа МСН⁺. Для опухолей МСН⁺, резистентных к 5-фторурацилу, фактором чувствительности к комбинации 5-фторурацил + оксалиплатин может быть гиперметилированный ген *GPX3*. Эпигенетическое ингибирование *GPX3* описано в различных типах опухолей, включая КРР. Ген *GPX3* кодирует глутатионпероксидазу-3 – селенопротеин с антиоксидантными функциями. Снижение экспрессии *GPX3* связано с оксидантным стрессом, повреждением ДНК и апоптозом, а также с изменением чувствительности к платиновым агентам, так как, кроме разрушения клеточных окислительно-восстановительных систем, эти препараты вызывают образование аддуктов платина – ДНК. Метилирование *GPX3* в сочетании с метилированием промотора гена *MLH1* проявляется МСН [36]. Если *GPX3* экспрессируется

на высоком уровне, опухоль может не реагировать на оксалиплатин и, следовательно, лучше назначить пациенту режим, содержащий не платину, а другой агент, такой как иринотекан. Таким образом, статус метилирования *GPX3* может иметь значение для выбора стратегии лечения [39].

Показана целесообразность использования гиперметилированных генов в качестве предиктивных биомаркеров ответа больных КРР на химиотерапию (*TFAP2E* – на 5-фторурацил, *SRBC* – на оксалиплатин) и идентификации пациентов, которым показаны виды терапии, неэффективные у нестратифицированных больных КРР. Метилированный ген *SEPT9* отличает больных КРР от здоровых лиц с чувствительностью 69 % и специфичностью 86 %. В настоящее время существуют скрининг-тесты на КРР, определяющие содержание метилированного *SEPT9* в крови: EpiProColon[®] 1.0 (Epigenomics, США), ColoVantage[®] (Quest Diagnostics, США), RealTime mS9 (Abbott Laboratories, США). Метилированный ген *SFRP2* идентифицирован в фекальной ДНК как диагностический биомаркер предраковых полипов толстой кишки и КРР с чувствительностью 77–90 % и специфичностью 77 %. Также для раннего обнаружения КРР идентифицированы еще несколько диагностических гиперметилированных биомаркеров крови: *ALX4*, *APC*, *CDKN2A*, *NDRG4*, *BMP3*, *VIM*, *HLTF*, *HPP1*, *MLH1*, *MGMT*, *NEUROG1*, *NGFR*, *RASSF2A*, *TFPI2*, *WIF1* [38].

Некодирующие РНК. Около 80 % генома транскрибируются в некодирующие РНК (non-coding RNA, ncRNA), малые (микроРНК длиной до 200 нуклеотидов) и длинные (длиной более 200 нуклеотидов) [38]. Оказалось, что некодирующие РНК не являются «фоновым транскрипционным шумом», возникающим из «мусорной» ДНК, а играют важную роль в регуляции онкогенов и генов-супрессоров опухолей при раке.

Функциональные различия между разными типами опухолей и стадиями рака связаны с дифференциальной экспрессией микроРНК (*miR*). Растущий интерес к микроРНК основан на их уникальных характеристиках:

- микроРНК удивительно стабильны в различных экспериментальных и лабораторных условиях;
- благодаря небольшому размеру и шпилечной структуре микроРНК защищены от деградации РНКазами и легко экстрагируются из образцов тканей, в том числе фиксированных формалином и залитых в парафин, и жидкостей организма, включая кровь, слюну, мочу, фекалии и т.д.;
- микроРНК активно секретируются раковыми клетками в кровеносную систему и желудочно-кишечный тракт.

МикроРНК участвуют в пролиферации, дифференцировке и апоптозе клеток путем взаимодействия

с матричными РНК (мРНК) генов-мишеней. Связывание микроРНК с мРНК-мишенью может привести к деградации мРНК-мишени или ингибированию ее трансляции в белок. Многие изменения в раковых клетках прямо или косвенно влияют на экспрессию микроРНК, в том числе геномные перестройки, мутации в генах микроРНК или белках, участвующих в их образовании, и изменения эпигенетической регуляции микроРНК. Под влиянием мутаций изменяются возможности соединения микроРНК с мРНК-мишенью, и эти измененные мРНК/микроРНК-взаимодействия нарушают процесс трансляции мРНК. В развитие КРР вовлечены следующие семейства микроРНК: let-7 (let-7a, b, g), miR-9, -17, -20a, -21, -30 (a, c), -31, -34a, -96, -124 (a, b), -125, -135a, -130a, -133, -135b, -137, -141, -142-3p, -143, -145, -154, -182, -183, -200 (a, b, c), -205, -214, -219, -299, -337, -342, -372, -370 [38].

Функция микроРНК, экспрессия которых подавлена в клетках КРР, состоит в ингибировании онкогенных мРНК. Например, miR-195 снижает жизнеспособность клеток, способствует апоптозу и подавляет онкогенез КРР. Эти противоопухолевые эффекты miR-195 обусловлены ингибированием экспрессии антиапоптозного белка Bcl-2, который индуцирует остановку клеточного цикла в фазе G0/G1 в клетках КРР и ингибирует инвазию опухолевых клеток. Ее мишенью является ДНК-метилтрансфераза, катализирующая метилирование ДНК. Потеря miR-143, -145 и let-7a активирует EGFR-путь сигнальной трансдукции и способствует колоректальному канцерогенезу. Мишенью miR-520a и -525a является сигнальный хаб PI3K/AKT – эффектор сигнального пути EGFR. Экспрессия miR-126, которая модулирует активность PI3K в эпителии толстой кишки, часто нарушена в КРР. мРНК гена *PTEN*, негативного регулятора PI3K/AKT, является мишенью miR-19, -21, -32 и -92-1-5p [5].

Сайт связывания мРНК опухолевого супрессора *TP53* содержат и транскрипционно активируют let-7i, miR-20a, -21, -25, -34a/b/c, -143, -145, -181a, -181b, -183, -195, -215, -451 и др. MiR-192 и -215 могут выступать в качестве эффекторов, а также регуляторов *TP53*. Среди *TP53*-регулируемых микроРНК семейство miR-200 играет важную роль в метастазировании. MiR-125b, -339-5p и -133a контролируют *TP53* в качестве негативных регуляторов [38].

Широкий спектр клеточных функций, таких как пролиферация, дифференцировка, апоптоз, миграция и взаимоотношения с микросредой, регулируется факторами семейства TGF- β . Рецептор TGFBR2 – мишень микроРНК нескольких семейств, а именно miR-17-5p, -20a, -21, -23b, -106a, -301a. В регуляции TGFBR2-сигналинга участвуют miR-21, -130a, -301a, -454, онкогенные кластеры miR-17-92, -106a/363, -106b/25. Активация фактора SMAD7, известного

как негативный регулятор TGF- β -сигналинга, усиливает инвазию и метастазирование в результате снижения экспрессии miR-25 [5].

Экспрессия микроРНК релевантна клиническим и биологическим характеристикам опухоли, таким как тип ткани, степень дифференцировки, инвазия и ответ на лечение. Использование микроРНК в качестве диагностических маркеров путем измерения их уровня в крови или опухолевой ткани информативно на ранних стадиях заболевания, в отличие от биопсии солидных опухолей, которая проводится, когда рак уже достиг значительного прогресса. Плазменные уровни miR-92a отличают КРР от воспалительных заболеваний кишечника, а фекальная экспрессия miR-92a позволяет дифференцировать пациентов с КРР или аденомой от пациентов с полипами и здоровых лиц. Эти результаты делают miR-92a полезным биомаркером для ранней диагностики КРР. MiR-21 – самое распространенное семейство микроРНК среди активированных при КРР. Это перспективный неинвазивный биомаркер для раннего выявления КРР, так как miR-21 является одной из наиболее высоко экспрессируемых микроРНК при КРР, секретируется раковыми клетками, и ее уровень может быть измерен в крови, слюне и фекалиях, а дисрегуляция miR-21 часто встречается на ранних стадиях КРР. Циркулирующая miR-21 опухолевого происхождения отличает пациентов с КРР от здоровых лиц с чувствительностью более 90 % и специфичностью более 90 % и позволяет идентифицировать пациентов с прогрессирующей аденомой. Высокая экспрессия miR-21 у больных КРР ассоциирована с низкой выживаемостью и в настоящее время имеет наибольший потенциал в качестве прогностического биомаркера КРР [38]. Уровни экспрессии miR-21 в плазме и слюне у больных КРР в 4 раза выше ($p = 0,0001$ и 10^{-12} соответственно), чем у здоровых лиц. Анализ слюны на miR-21 является идеальной неинвазивной процедурой с более высокой чувствительностью (97 %) и специфичностью (91 %), чем анализ плазмы (65 и 85 % соответственно) [40].

Использование панели из микроРНК, ассоциированных с 5-летней БРВ, – miR-103a, -215 и -143-5p – у пациентов с КРР II стадии с высоким риском показало, что 33 % пациентов могут быть классифицированы как группа высокого риска с БРВ 86 мес и 67 % пациентов – как группа низкого риска с БРВ 126 мес ($p = 0,0002$). Эти различия сохранились, когда пациенты были разделены на получавших и не получавших адьювантную химиотерапию [37].

Резистентность к 5-фторурацилу детерминируют miR-10b, -19b, -20a, -21, -23a, -31, -34, -129, -140, -145, -192/-215, -200 и -497, к иринотекану – miR-21 254 и -451, к оксалиплатину – miR-20a, -21, -133a, -143, -153, -203 и -1915. Уровни экспрессии и метилирования miR-148a связаны с отсутствием ответа

на 5-фторурацил и оксалиплатин у пациентов с мКРР. У больных мКРР с *KRAS*wt, получавших анти-EGFR-терапию, негативным прогностическим фактором 5-летней ВБП является miR-31-3p [38]. Гиперэкспрессия miR-24-3p является значимым предиктором крайне неблагоприятного прогноза при КРР, в том числе у пациентов с локализованным КРР, а ее прогностическое значение не зависит от других прогностических факторов, клинико-патологических параметров и схемы лечения больных [41].

Повышенная опухолевая экспрессия miR-203 до операции связана с худшей выживаемостью после резекции метастазов КРР в печени. КРР и его метастазы в печени связаны также с дисрегуляцией экспрессии miR-145, -221, -18a и -27a. Экспрессия miR-483-5p и -551a подавлена при мКРР. Оба эти семейства микроРНК имеют общую метаболическую мишень — креатинкиназу СКВ (creatininekinase, brain-type), которая создает резервуар креатинфосфата для генерации аденозинтрифосфата, позволяющий опухолевым клеткам выживать в условиях гипоксии во время колонизации печени. Исследования показали, что нарушения регуляции экспрессии микроРНК, ассоциированных с КРР, связаны с прогрессией опухоли [42].

Прогрессирование рака можно предотвратить с помощью нескольких стратегий, включая ингибирование онкогенных микроРНК, отсечение их от мРНК-мишеней с помощью искусственных микроРНК, индукцию опухолесупрессорных микроРНК, а также снижение экспрессии микроРНК посредством эпигенетических факторов, таких как метилирование промотора. Для подавления экспрессии микроРНК могут быть использованы олигонуклеотиды, комплементарные данной микроРНК. Эпигенетические препараты, такие как ингибиторы ДНК-метилтрансфераз (5-аза-2-дезоксцитидин) или гистондеацетилаз (фенилмасляная кислота), увеличивают экспрессию микроРНК за счет снижения метилирования ДНК и повышения ацетилирования гистонов [5].

Малые ядрышковые РНК (small nucleolar RNA, snoRNA) — одноцепочечные некодирующие РНК длиной 60–300 нуклеотидов. Считается, что snoRNA выполняют критически важную роль в созревании рибосомных РНК. Однако в последнее время появились данные о ранее неизвестной роли snoRNA в контроле клеточной судьбы и онкогенеза. Было показано потенциальное прогностическое значение snoRNA (семейства SNORD76, SNORD78, ACA11 и SNORA42) в различных раковых опухолях. Уровни экспрессии всех этих семейств snoRNA в тканях КРР повышены по сравнению с нормальной слизистой оболочкой. При этом повышенная экспрессия SNORA42 отрицательно коррелирует с ОБ и позволяет идентифицировать пациентов с высоким риском рецидива и неблагоприятным прогнозом при КРР II стадии. SNORA42 является перспективным биомаркером

прогноза и потенциальной терапевтической мишенью при КРР [43].

Генетика синдромов, ассоциированных с колоректальным раком

Несколько колоректальных синдромов с доминантным менделевским наследованием (около 5 % всех случаев КРР) можно условно разделить на 2 основные группы: неполипозные и полипозные. В 30 % случаев КРР МСН⁺ дисрегуляция системы РОР вызвана герминативными мутациями в генах РОР и фенотипически проявляется аутосомно-доминантным неполипозным КРР, известным как синдром Линча (Lynch) [34]. Более 90 % случаев КРР, ассоциированных с синдромом Линча, составляют КРР фенотипа МСН⁺. Начало заболевания при синдроме Линча приходится на молодой возраст: к 20 годам большинство пациентов имеют по меньшей мере 1 аденоматозный полип, а к 50 годам — аденокарциному [44]. Наследственная форма полипозного КРР вызвана герминативной мутацией в гене *APC*. У носителей таких мутаций неизбежно будет развиваться семейный аденоматозный полипоз (familial adenomatous polyposis, FAP). Другие ассоциированные с полипозом синдромы рака ободочной и прямой кишки включают в себя синдром Гарднера у пациентов с признаками FAP вне толстой кишки и синдром Турко, характеризующийся аденоматозным полипозом и ранним развитием опухолей центральной нервной системы (может быть вызван мутацией гена *APC* или биаллельной мутацией одного из генов РОР). Синдром *MUTYH*-ассоциированного полипоза имеет аутосомно-рецессивный тип наследования и является результатом биаллельных мутаций в гене *MUTYH* (mutY DNA glycosylase). Герминативные мутации в гене *LKB1/STK11* (liver kinase B1/serine/threoninekinase 11) являются причиной наследственного полипоза кишечника — синдрома Пейц–Егерса (Peutz–Jeghers), а мутации в генах *SMAD4* (suppressor of mothers against decapentaplegic) и *BMPRIA* (bone morphogenetic protein receptor type 1A) лежат в основе синдрома ювенильного полипоза [6]. Клиническое генетическое тестирование в настоящее время доступно для менделевских колоректальных синдромов, в том числе FAP (гены *APC*, *MUTYH*) и синдрома Линча (гены *MSH2*, *EPCAM*, *MLH1*, *MSH6*, *PMS2*). Пациенты, несущие мутации в одном из этих высокопенетрантных генов, должны находиться под динамическим наблюдением [45].

Опухолевый транскриптом

Генетические aberrации способствуют опухолевой гетерогенности, но биология и клинические проявления опухоли формируются благодаря многим дополнительным особенностям, к которым, кроме эпигенетических aberrаций, относятся состав стромы,

Транскрипционно идентифицированные консенсусные молекулярные подтипы колоректального рака [7]

Transcriptionally identified consensus molecular subtypes of colorectal cancer [7]

Молекулярный подтип опухоли Molecular subtype of the tumor	Доля случаев, %* Proportion of cases, %*	Геномный признак Genetic characteristics	Генетический триггер Genetic trigger	Ассоциированные предшественники Progenitors	Профиль генной экспрессии Gene expression pattern	Прогноз Prognosis
CMS1 (MCH ^{***} /иммунный) CMS1 (MSI ^{***} /immune)	15	Гипермутабельный Hypermutable	<i>BRAF</i>	Зубчатые Serrated	Иммунный Immune	Средний Moderate
CMS2 (канонический) CMS2 (canonical)	40	Высокая частота соматических изменений числа копий High frequency of changes in the number of copies in the somatic cells	<i>APC</i>	Тубулярные Tubular	WNT/MYC	Хороший Good
CMS3 (метаболический) CMS3 (metabolic)	10	Гетерогенность по микросателлитной и хромосомной нестабильности Heterogeneity in terms of microsatellite and chromosomal instability	<i>KRAS</i>	Неизвестны Unknown	Метаболическая дисрегуляция Metabolic dysregulation	Средний Moderate
CMS4 (мезенхимальный) CMS4 (mesenchymal)	25	Высокая частота соматических изменений числа копий High frequency of changes in the number of copies in the somatic cells	Неизвестен Unknown	Зубчатые Serrated	Активация TGF-β-сигнального пути, эпителиально-мезенхимальная трансдифференцировка, сильная стромальная инфильтрация Activation of TGF-β signaling pathway, epithelial-mesenchymal transdifferentiation, severe stromal infiltration	Плохой Poor

*Десять процентов случаев колоректального рака не отнесены ни к одному из опухолевых подтипов. **MCH – микросателлитная нестабильность.

*Ten percent of colorectal cancer cases could not be attributed to any of the described tumor subtypes. **MSI – microsatellite instability.

местный иммунитет, степень васкуляризации и гипоксии. Все эти аспекты интегрированы в транскриптом опухоли. Исследование транскриптома на разных стадиях КРР используется для идентификации генов, экспрессия которых ассоциирована с исходом заболевания. Разработаны коммерческие аналитические наборы, которые облегчают использование профилей генной экспрессии в клинике: Oncotype DX 12-gene RT-PCR assay (Genomic Health, США) и ColoPrint 18-gene microarray-based classifier (Agena Inc., США). Изучение прогностической ценности и валидация этих инструментов продолжаются в настоящее время.

Для достижения консенсуса между используемыми системами классификации консорциум по субтипированию КРР объединил геномные данные 4151 опухолевого образца. Это привело к созданию класси-

фикации болезни на основе транскриптома, которая включила в себя 4 молекулярных подтипа (consensus molecular subtypes, CMS1–4) [2, 7] (см. таблицу). Подтип CMS1 представляет собой подгруппу КРР с более благоприятным прогнозом и сильной ассоциацией со статусом MCH. Подтип CMS2 включает опухоли с профилем генной экспрессии эпителиально-клеточного типа и высокой степенью хромосомной нестабильности. Подтип CMS3 отражает метаболическую дисрегуляцию. Для подтипа CMS4 характерны мезенхимальные особенности, стромальная инвазия и плохой прогноз. Учитывая обширные биологические различия между этими подтипами, их ответы на терапию также могут различаться. Например, метастатические опухоли мезенхимального подтипа проявляют резистентность к анти-EGFR-монотерапии независимо от статуса *RAS*-мутации [46].

Десять процентов образцов остались неклассифицированными. Возможно, они представляют собой переходный фенотип или демонстрируют внутриопухолевую гетерогенность.

Хотя классификатор CMS еще не применяется для принятия клинических решений, он обеспечивает надежной информацией о биологическом поведении групп КРР, которая должна быть использована в таргетной терапии в будущих исследованиях [2]. Предполагается использовать классификацию CMS для проспективной оценки новых лекарств и выбора варианта наиболее эффективной терапии [7].

Заключение

Внутриопухолевая гетерогенность КРР обусловлена как генетически различными популяциями (клонами), присутствующими в опухоли, так и различной степенью клеточной дифференцировки.

Понимание различных путей развития КРР является принципиально важным, так как именно они непосредственно влияют на клиническое течение заболевания и ответ на различные виды терапии. Поэтому существует клиническая потребность в прогностических и предиктивных биомаркерах, позволяющих более точно определять пациентов с высоким риском рецидива заболевания и выбирать оптимальное лечение. Выявление модифицируемых сигнальных путей приводит к новым вариантам терапевтического вмешательства. Создание больших баз данных для сбора и хранения геномов пациентов, возможность дифференцировать подтипы КРР в прогностические группы с учетом генной экспрессии, доступность высокочувствительного секвенирования нового поколения позволяют транслировать эти достижения в клиническую практику и получить новые возможности терапии КРР.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 14-50-00069).

Financing. The work was supported by the Russian Science Foundation (grant No. 14-50-00069).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016;66(1):7–30. DOI: 10.3322/caac.21332.
2. Cuyle P.J., Prenen H. Current and future biomarkers in the treatment of colorectal cancer. *Acta Clin Belg* 2017;72(2):103–15. DOI: 10.1080/17843286.2016.1262996.
3. Tu C., Mojica W., Straubingeret R.M. et al. Quantitative proteomic profiling of paired cancerous and normal colon epithelial cells isolated freshly from colorectal cancer patients. *Proteomics Clin Appl* 2017;11(5–6). DOI: 10.1002/prca.201600155.
4. Yu J., Feng Q., Wong S.H. et al. Metagenomic analysis of faecal microbiomes a tool towards targeted non-invasive biomarkers for colorectal cancer. *Gut* 2017;66(1):70–8. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309800.
5. Mohammadi A., Mansoori B., Baradaran B. The role of microRNA in colorectal. *Biomed Pharmacother* 2016;84(4):705–13. DOI: 10.1016/j.biopha.2016.09.099.
6. Van Kessel A.G., Venkatachalam R., Kuiper R.P. et al. Colorectal cancer. Genomic and personalized medicine (2nd edn.) 2013;69(5):722–32.
7. Punt C.J., Koopman M., Vermeulen L. From tumor heterogeneity to advances in precision treatment of colorectal cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2017;14(4):235–46. DOI: 10.1038/nrclinonc.2016.171.
8. Bigagli E., de Filippo C., Castagnini C. et al. DNA copy number alterations, gene expression changes and disease-free survival in patients with colorectal cancer: a 10 years' follow-up. *Cell Oncol* 2016;39(6):545–58. DOI: 10.1007/s13402-016-0299-z.
9. Tariq K., Ghias K. Colorectal cancer carcinogenesis: a review of mechanisms. *Cancer Biol Med* 2016;13(1):120–35. DOI: 10.28092/j.issn.2095-3941.2015.0103.
10. Müller M.F., Ibrahim A.E., Arends M.J. Molecular pathological classification of colorectal cancer. *Virchows Arch* 2016;469(2):125–34. DOI: 10.1007/s00428-016-1956-3.
11. Kudryavtseva A.V., Lipatova A.V., Zaretzky A.R. et al. Important molecular genetic markers of colorectal cancer. *Oncotarget* 2016;7(33):53959–83. DOI: 10.18632/oncotarget.9796.
12. Kozak M.M., von Eyben R., Pai J. et al. Smad inactivation predicts for worse prognosis and response to fluorouracil-based treatment in colorectal cancer. *J Clin Pathol* 2015;68(5):341–5. DOI: 10.1136/jclinpath-2014-202660.
13. Van Cutsem E., Lenz H.J., Kohne C.H. 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.
14. Allegra C.J., Rumble R.B., Schilsky R.L. Extended RAS gene mutation testing in metastatic colorectal carcinoma to predict response to anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody therapy: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion Update 2015. *J Clin Oncol Pract* 2016;34(2):179–85. DOI: 10.1200/JCO.2015.63.9674.
15. Bokemeyer C., Köhne C.H., Ciardiello F. et al. FOLFOX4 plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2015;51(10):1243–52. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.04.007.
16. 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(9):1386–422. DOI: 10.1093/annonc/mdw235.

17. Barras D., Missiaglia E., Wirapati P. et al. BRAF V600E-mutant colorectal cancer subtypes based on gene expression. *Clin Cancer Res* 2017;23(1):104–15. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0140.
18. Mikhailenko D.S., Efremov G.D., Safonova N.Y. Detection of rare mutations by routine analysis of KRAS, NRAS and BRAF oncogenes. *Bull Exp Biol Med* 2017;162(3):375–8. DOI: 10.1007/s10517-017-3619-z.
19. Zhu L., Dong C., Cao Y. et al. Prognostic role of BRAF mutation in stage II/III colorectal cancer receiving curative resection and adjuvant chemotherapy: a meta-analysis based on randomized clinical trials. *PLoS One* 2016;11(5):154–9. DOI: 10.1371/journal.pone.0154795.
20. Moretto R., Cremolini C., Rossini D. 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.
21. Corcoran R.B., Atreya C.E., Falchook G.S. et al. Combined BRAF and MEK inhibition with dabrafenib and trametinib in BRAF V600 mutant colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2015;33(34):4023–31. DOI: 10.1200/JCO.2015.63.2471.
22. Lech G., Slotwinski R., Slodkowski M. et al. Colorectal cancer tumor markers and biomarkers: recent therapeutic advances. *World J Gastroenterol* 2016;22(5):1745–55. DOI: 10.3748/wjg.v22.i5.1745.
23. Shen Y., Han X., Wang J. et al. Prognostic impact of mutation profiling in patients with stage II and III colon cancer. *Sci Rep* 2016;6(2):243–50. DOI: 10.1038/srep24310.
24. Stintzing S., Stremtitz S., Sebio A. et al. Predictive and prognostic markers in the treatment of metastatic colorectal cancer (mKPP). *Hematol Oncol Clin North Am* 2015;29(1):43–60.
25. Thorvaldsen T.E., Pedersen N.M., Wenzel E.M. et al. Differential roles of AXIN1 and AXIN2 in tankyrase inhibitor-induced formation of degradasomes and β -catenin degradation. *PLoS One* 2017;12(1):170–75. DOI: 10.1371/journal.pone.0170508.
26. Gustavsson B., Carlsson G., Machover D.A. A review of the evolution of systemic chemotherapy in the management of colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2015;14(1):1–10. DOI: 10.1016/j.clcc.2014.11.002.
27. Dalerba P., Sahoo D., Paik S. CDX2 as a prognostic biomarker in stage II and stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2016;374(3):211–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1506597.
28. Kandioler D., Mittlböck M., Kappel S. et al. TP53 mutational status and prediction of benefit from adjuvant 5-fluorouracil in stage III colon cancer patients. *EBioMedicine* 2015;2(8):825–30. DOI: 10.1016/j.ebiom.2015.06.003
29. Kunicka T., Prochazka P., Krus I. et al. Molecular profile of 5-fluorouracil pathway genes in colorectal carcinoma. *BMC Cancer* 2016;16(1):795. DOI: 10.1186/s12885-016-2826-8.
30. Phelip J.M., Mineur L., de la Fouchardière C. et al. High resectability rate of initially unresectable colorectal liver metastases after UGT1A1-adapted high-dose irinotecan combined with LV5FU2 and cetuximab: a multicenter phase II study (ERBIFORT). *Ann Surg Oncol* 2016;23(7):2161–6. DOI: 10.1245/s10434-015-5072-4
31. Sartore-Bianchi A., Trusolino L., Martino C. et al. Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(6):738–46. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)00150-9.
32. Schmoll H.J. Targeting HER2: precision oncology for colorectal cancer. *Lancet Oncol* 2016;17(6):685–6. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30039-0.
33. Graham D.M., Coyle V.M., Kennedy R.D., Wilson R.H. Molecular subtypes and personalized therapy in metastatic colorectal cancer. *Curr Colorectal Cancer Rep* 2016;12(6):141–50. DOI: 10.1007/s11888-016-0312-y.
34. Boissière-Michot F., Frugier H., Ho-Pun-Cheung H. et al. Immunohistochemical staining for p16 and BRAF V600E is useful to distinguish between sporadic and hereditary (Lynch syndrome-related) microsatellite instable colorectal carcinomas. *Virchows Arch* 2016;469(2):135–44. DOI: 10.1007/s00428-016-1958-1.
35. Andre T., de Gramont A., Vernerey D. et al. Adjuvant fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin in stage II to III colon cancer: updated 10-year survival and outcomes according to BRAF mutation and mismatch repair status of the MOSAIC study. *J Clin Oncol* 2015;33(35):4176–87. DOI: 10.1200/JCO.2015.63.4238.
36. Tougeron D., Mouillet G., Trouilloud I. et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy in colon cancer with microsatellite instability: a large multicenter AGEO study. *J Nat Cancer Inst* 2016;108(7):76–81. DOI: 10.1093/jnci/djv438.
37. Caritg O., Navarro A., Moreno I. et al. Identifying high-risk stage II colon cancer patients: a three-microRNA-based score as a prognostic biomarker. *Clin Colorectal Cancer* 2016;15(4):175–82. DOI: 10.1016/j.clcc.2016.04.008.
38. Okugawa Y., Grady W.M., Goel A. Epigenetic alterations in colorectal cancer: emerging biomarkers. *Gastroenterology* 2015;149(5):1204–25. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.07.011.
39. Pelosof L., Yerram S., Armstrong T. et al. GPX3 promoter methylation predicts platinum sensitivity in colorectal cancer. *Epigenetics* 2017;12(7):540–50. DOI: 10.1080/15592294.2016.1265711.
40. Sazanov A.A., Kiselyova E.V., Zakharenko A.A. et al. Plasma and saliva miR-21 expression in colorectal cancer patients. *J Appl Genet* 2017;58(2):231–7. DOI: 10.1007/s13353-016-0379-9.
41. Kerimis D., Kontos C.K., Christodoulou S. et al. Elevated expression of miR-24-3p is a potentially adverse prognostic factor in colorectal adenocarcinoma. *Clin Biochem* 2017;50(6):285–92. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2016.
42. Kingham P.T., Nguyen H.C., Zheng J. et al. MicroRNA-203 predicts human survival after resection of colorectal liver metastasis. *Oncotarget* 2017;8(12):18821–31. DOI: 10.18632/oncotarget.13816.
43. Okugawa Y., Toiyama Y., Toden S. et al. Clinical significance of SNORA42 as an oncogene and a prognostic biomarker in colorectal cancer. *Gut* 2017;66(1):107–17. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309359.
44. Cruz-Correa M., Pérez-Mayoral J., Dutil J. et al. Hereditary cancer syndromes in Latino populations: genetic characterization and surveillance guidelines. *Hered Cancer Clin Pract* 2017;15(3):3. DOI: 10.1186/s13053-017-0063-z.
45. Nimptsch K., Aleksandrova K., Boeing H. et al. Association of CRP genetic variants with blood concentrations of C-reactive protein and colorectal cancer risk. *Int J Cancer* 2015;136(5):1181–92. DOI: 10.1002/ijc.29086.
46. Linnekamp J.F., Wang X., Medema J.P., Vermeulen L. Colorectal cancer heterogeneity and targeted therapy: a case for molecular disease subtypes. *Cancer Res* 2015;75(2):245–9. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-2240.

Колоректальный скрининг. Первые результаты

Е.Н. Десятов¹, Ф.Ш. Алиев², В.Ю. Зуев¹, А.С. Кирьянова¹, В.Ю. Кузнецов¹, К.В. Щепкин¹

¹ГАОУ ТО «МКМЦ «Медицинский Город»»; Россия, 625041 Тюмень, ул. Барнаульская, 32;

²ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 625023 Тюмень, ул. Одесская, 54

Контакты: Евгений Николаевич Десятов evgeny.desyatov@gmail.com

Цель исследования — ретроспективная оценка результатов 2-го этапа реализуемой программы колоректального скрининга Департамента здравоохранения Тюменской области, выполненного методом колоноскопии на базе ГАОУ ТО «МКМЦ «Медицинский Город»».

Методы. В период с 2015 по 2017 г. в г. Тюмень реализуется 2-этапная программа колоректального скрининга. На 1-м этапе в поликлиниках г. Тюмени и Тюменского района пациентам возрастной категории 55–65 лет выполняют фекальный иммунохимический тест на скрытую кровь. На 2-м этапе пациентов с положительным тестом на скрытую кровь направляют в стационары и поликлиники г. Тюмени для выполнения эзофагогастродуоденоскопии и колоноскопии под наркозом.

Результаты. Выполнено 2157 скрининговых колоноскопий пациентам в возрасте 55–65 лет с положительным фекальным иммунохимическим тестом на скрытую кровь. У 531 (24,6 %) пациента выявлены аденомы и аденокарциномы прямой и ободочной кишки (498 (23,1 %) случаев — аденомы, 33 случая (1,5 %) — аденокарциномы). Из общего числа выявленных патологий (618 случаев локализации) в 365 (59 %) случаях аденомы и аденокарциномы локализовались в прямой и сигмовидной кишке, в 253 (41 %) случаях — в ободочной кишке.

Выводы. В выполненном исследовании на 1-м этапе колоректального скрининга пациентам возрастной категории 50–65 лет выполняли фекальный иммунохимический тест и при его положительном результате — видеокколоноскопию. В 98 % случаев интубация слепой кишки и время выведения колоноскопа не менее 6 мин обеспечили частоту выявления аденом ~25 %, что является признаком эффективности выполненного колоректального скрининга.

Ключевые слова: колоректальный рак, скрининг, колоноскопия, аденома, аденокарцинома

DOI: 10.17650/2220-3478-2017-7-4-31-37

Colorectal screening. First results

E.N. Desyatov¹, F.Sh. Aliyev², V.Yu. Zuev¹, A.S. Kir'yanova¹, V.Yu. Kuznetsov¹, K.V. Schepkin¹

¹Multifunctional Medical Clinic 'Medical City'; 32 Barnaulskaya St., Tyumen 625041, Russia;

²Tyumen State Medical University, Ministry of Health of Russia; 54 Odesskaya St., Tyumen 625023, Russia

Objective: retrospective evaluation of the results of the 2nd stage of implemented colorectal screening program by colonoscopy.

Materials and methods. In 2015–2017, The Department of Health of the Tyumen region is implementing a colorectal screening program. First stage of the program: the test for occult blood, 2nd stage: screening colonoscopy.

Results. Achieved 2157 screening colonoscopies for patients aged 55–65 years with a positive fecal immunochemical test for fecal occult blood. In 531 (24.6 %) patients adenoma and adenocarcinoma of the rectum and colon were revealed (adenomas verified in 365 (23.1 %) cases, adenocarcinoma — in 33 (1.5 %) cases). Of the total number of verified neoplasia (618 cases of localization), 365 (59 %) cases of adenoma and adenocarcinoma were located in the rectum and sigmoid colon, 253 (41 %) cases — in the descending colon, transverse colon, ascending colon and cecum.

Conclusions. In the completed study, the fecal immunochemical test and, with a positive result, a video-colonoscopy were performed at the 1st stage of colorectal screening for patients aged 50–65 years. In 98 % of cases, intubation of the cecum and the time of colonoscope removal for at least 6 minutes allowed to obtain a value of adenoma detection rate ~25 %, which is indicator of the effectiveness of the performed colorectal screening.

Key words: colorectal cancer, screening, colonoscopy, adenoma, adenocarcinoma

Введение

Заболеваемость раком прямой кишки в Тюменской области в 2015 г. составила 18,92 случая на 100 тыс. населения, из них 28,2 % — пациенты с запущенными формами рака. Заболеваемость раком ободочной кишки в 2015 г. составила 22,62 случая

на 100 тыс. населения, из них 27,81 % — пациенты с запущенными формами рака. При этом высокими остаются показатели смертности от колоректального рака (КРР). На 100 тыс. вновь выявленных больных раком ободочной и прямой кишки приходится 10,2 и 7,9 умерших соответственно, из них 18,79 и 19,67 %

больных умирают на 1-м году с момента установления диагноза [1]. Согласно многоступенчатой теории канцерогенеза толстой кишки Fearon–Vogelstein (1990), образование карциномы толстой кишки проходит стадию аденомы, что объясняет высокий риск развития в колоректальных аденомах дисплазии тяжелой степени и в дальнейшем – карциномы [2]. Вероятность злокачественной трансформации зависит от размера аденомы: при размерах <1,5 см, 1,5–2,5 см и >2,5 см риск малигнизации составляет <2 %, 2–10 % и >10 % соответственно [3]. В связи с этим становится очевидным, что своевременная диагностика и удаление аденом являются приоритетными задачами для улучшения результатов лечения онкологических заболеваний прямой и ободочной кишки. По результатам современных исследований колоноскопия с последующей полипэктомией могут предотвратить 76–90 % всех случаев КРР [4]. Основным инструментом диагностики колоректальных аденом являются скрининговые исследования. К сожалению, в настоящее время в России обобщенные данные колоректального скрининга отсутствуют. Скрининг КРР – многоступенчатое мероприятие, требующее создания и соблюдения алгоритмов в работе врача и определенных усилий от пациентов (подготовка к колоноскопии). Для успешного выполнения программы скрининга КРР необходима следующая последовательность событий: встреча пациента с осведомленным врачом общей практики и получение от него рекомендаций о необходимости проведения скрининга, получение согласия пациента на обследование, определение группы риска, проведение обследования, своевременная диагностика, своевременное лечение, проведение соответствующего последующего наблюдения. Если хотя бы одно из этих событий выпадет или будет выполнено на недостаточно квалифицированном уровне, скрининг КРР окажется неудачным. Согласно рекомендациям Всемирного гастроэнтерологического общества и Международного союза по профилактике рака пищеварительной системы, риск КРР возрастает с увеличением возраста пациента и наличием семейного анамнеза. КРР редко возникает до 50 лет, но после этого рубежа его частота резко увеличивается. Таким образом, показаниями для выполнения скрининговой колоноскопии являются возраст пациента (50 лет и старше),отягощенный семейный анамнез, наличие клинических проявлений (кровь в стуле, анемия) и положительный тест кала на скрытую кровь. Седация рекомендуется всем больным, которым выполняется колоноскопия, но особенно она актуальна у эмоционально лабильных пациентов. Из внутривенных препаратов удобен в использовании ультракороткий анестетик пропофол (Диприван®) и водорастворимый бензодиазепин мидазолам (Дормикум®). Применение препаратов для анестезии короткого и ультракороткого действия придает внутривенной

анестезии управляемый характер и обеспечивает пациенту комфортное пробуждение после наркоза. Все методы, в настоящее время применяемые для скрининга КРР, можно разделить на 2 группы:

- лабораторные фекальные тесты (определение скрытой крови в стуле);
- инструментальные исследования, позволяющие выявить структурные изменения в кишечнике (ирригоскопия с двойным контрастированием, ректосигмоскопия, колоноскопия, компьютерно-томографическая колонография).

В основе фекального иммунохимического теста лежит использование моно- и/или поликлональных антител, позволяющее определять наличие в стуле человеческого белка глобина, являющегося составной частью гемоглобина. Результаты иммунохимического исследования не зависят от содержания в стуле животного гемоглобина, растительных пероксидаз или аскорбиновой кислоты (Е300), следовательно, каких-либо диетических ограничений перед его проведением не требуется.

Пальцевое исследование прямой кишки информативно в случаях локализации рака или полипов большого размера в анальном канале или дистальном отделе прямой кишки, а также при обнаружении крови на перчатке. Пальцевое исследование прямой кишки в перечень стандартных тестов колоректального скрининга не входит, поскольку с использованием этого метода диагностируются не более 10 % патологий толстой кишки, включая рак [5]. При пальцевом исследовании может быть пропущена доброкачественная ворсинчатая опухоль, так как она имеет мягкую консистенцию и хорошо смещается при пальпации, а при отсутствии инвазии кишечная стенка в области поражения обычно нормально растяжимая и эластичная.

Ирригоскопия с двойным контрастированием – рентгенологическое исследование толстой кишки после ректального введения взвеси сульфата бария, распределяющегося по стенкам кишечника, и воздуха, обеспечивающего растяжение органа. Из ретроспективных исследований, основанных на анализе ирригограмм пациентов с КРР, известно, что чувствительность данного метода в диагностике аденом и рака толстой кишки может составлять 85–97 % [6]. Однако при сравнении с колоноскопией чувствительность ирригоскопии с двойным контрастированием для образований размером 10 мм составила 48 %, а для образований размером 6–9 мм – 35 % [7]. По результатам National Polyp Study диагностическая ошибка метода составляет 52 % для аденом размером <1 см [8]. Частота серьезных побочных эффектов (перфорация кишечника) при использовании этого метода составляет 1 случай на 25 000 исследований. В связи с относительно низкой чувствительностью в настоящее время не рекомендуется использовать ирригоскопию

с двойным контрастированием для проведения скрининга КРР [9].

Компьютерно-томографическая колонография (виртуальная колоноскопия) — вариант компьютерной томографии толстой кишки, позволяющий получить реконструированное трехмерное изображение просвета толстой кишки на всем ее протяжении, напоминающее картину, получаемую при эндоскопическом исследовании. Однако при реконструкции изображения возможно появление артефактов и ложноотрицательных результатов. В 2005 г. в клиническую практику внедрены программы для компьютерной колонографии, повышающие чувствительность метода при диагностике колоректальных полипов, при применении которых чувствительность метода возрастает до 90 % для полипов размером 10 мм и более. Показатели чувствительности компьютерной колонографии, по данным разных авторов, переменны. По результатам двух метаанализов суммарная чувствительность и специфичность этого метода для выявления крупных (10 мм и более) полипов составляют 85–93 и 97 % соответственно, а для диагностики мелких (6–9 мм) полипов — 70–86 и 66–93 % соответственно [10]. Основными преимуществами компьютерной колонографии являются быстрота выполнения исследования, безболезненность, низкая стоимость метода по сравнению с колоноскопией. Однако обнаруженные методом компьютерной колонографии полипы или другие неопластические образования требуют последующего проведения колоноскопии для морфологической верификации. Компьютерная колонография до настоящего времени не включена в тесты скрининга колоректальных аденом и ранней диагностики рака толстой кишки [11].

Среди рекомендованных эндоскопических методов исследования толстой кишки при колоректальных аденомах и КРР не применяется ректоскопия — исследование прямой кишки и ректосигмоидного отдела сигмовидной кишки с помощью ригидного эндоскопа. В отечественных публикациях отмечается, что в настоящее время ректоскопия теряет свою популярность вследствие болезненности, неэстетичности и малоинформативности (по причине небольшой глубины осмотра толстой кишки) [12].

Более информативной и менее болезненной эндоскопической методикой является гибкая видеосигмоидоскопия. Этот метод позволяет осматривать толстую кишку до селезеночного угла, однако при этом диагностируются не более 50–60 % всех колоректальных аденом (для аденом той локализации, которая может быть определена при сигмоскопии). По данным исследований «случай — контроль», проведение скрининга с помощью гибкой видеосигмоидоскопии ассоциировано со снижением смертности от КРР на 60–80 % (для КРР, который локализован в левых отделах толстой кишки и может быть определен при сигмоско-

пии) [13]. По сравнению с колоноскопией чувствительность гибкой сигмоскопии в диагностике КРР и аденом высокого риска составляет 60–70 % [14]. Специфичность гибкой сигмоидоскопии достигает 98–100 %, однако при обнаружении аденом с помощью этого метода в любом случае показано выполнение колоноскопии [15]. Видеоколоноскопия занимает ведущее место в диагностике аденом и КРР толстой кишки и является наиболее оптимальной методикой скрининга [16].

Целью исследования является ретроспективная оценка результатов 2-го этапа реализуемой программы колоректального скрининга Департамента здравоохранения Тюменской области, выполненного методом колоноскопии на базе ГАУЗ ТО «МКМЦ “Медицинский Город”» в период с октября 2015 г. по июнь 2017 г.

Материалы и методы

Программа колоректального скрининга Департамента здравоохранения Тюменской области состоит из 2 этапов. На 1-м этапе в поликлиниках города Тюмени и Тюменского района пациентам возрастной категории 55–65 лет выполняют фекальный иммунохимический тест на скрытую кровь. На 2-м этапе пациентов с положительным тестом на скрытую кровь направляют в стационары и поликлиники г. Тюмени для выполнения эзофагогастродуоденоскопии и колоноскопии под наркозом. Пациенты, которым предлагается выполнить фекальный иммунохимический тест и, в дальнейшем, при его положительной реакции — колоноскопию, обследованы в городских и районных поликлиниках по поводу различных соматических заболеваний, в анамнезе данные за полипы или КРР отсутствовали. Эзофагогастродуоденоскопию выполняли по большей части для выявления эрозивных процессов пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, что имело значение в случаях положительной реакции кала на скрытую кровь. Подготовка к исследованию начиналась за 3 сут до колоноскопии и заключалась в соблюдении диеты (исключение овощей и фруктов, снижение объема принимаемой пищи и т.д.). Накануне манипуляции пациентам были назначены препараты Фортранс® (50 % пациентов) или Мовипреп® (50 % пациентов) по стандартной (вечерней) схеме подготовки к исследованию. Качество подготовки к колоноскопии оценивали по Бостонской шкале. Видеоколоноскопию выполняли в амбулаторных условиях на следующий день утром с 8 до 13 ч в отделении эндоскопии под внутривенной анестезией препаратом Диприван®. После окончания исследования пациентов наблюдали в палате пробуждения около 1 ч, после чего переводили в дневной стационар, где они находились под наблюдением среднего медицинского персонала около 2 ч. Исследования выполняли с помощью видеоколоноскопов EVIS EXERA серий 160, 165, 180 и 190 (Olympus,

Япония). Осмотр выполняли в белом (ксенон) свете эндоскопами высокого разрешения (серии 180 и 190) в узком спектре изображения. Для отмыывания слизистой оболочки толстой кишки применяли водяную помпу AFU-100 Olympus.

Результаты

В период с октября 2015 г. по июнь 2017 г. на базе отделения эндоскопии ГАУЗ ТО «МКМЦ «Медицинский Город» г. Тюмени выполнены 2157 скрининговых колоноскопий пациентам в возрасте 55–65 лет с положительным фекальным иммунохимическим тестом на скрытую кровь. Минимальное время выведения видеокколоноскопа из толстой кишки в среднем составило 6–8 мин. Интубация слепой кишки была достигнута в 98 % случаев. У 531 (частота выявления аденом (adenoma detection rate, ADR) – 24,6 %) пациента выявлены аденомы и аденокарциномы прямой и ободочной кишки (табл. 1): 498 (23,1 %) случаев – аденомы, 33 случая (1,5 %) – аденокарциномы.

Из общего числа выявленных патологий (618 случаев локализации) в 365 (59 %) случаях аденомы и аденокарциномы локализовались в прямой и сигмовидной кишке, в 253 (41 %) случаях – в ободочной кишке (табл. 2).

Мелкие аденомы были удалены 139 пациентам во время скрининговой колоноскопии. Пациентов

с верифицированной доброкачественной и злокачественной патологией (табл. 1, пп. 3–10) направляли для внутрипросветного эндоскопического или хирургического лечения в стационар ГАУЗ ТО «МКМЦ «Медицинский Город»». Пациентов с доброкачественной патологией (табл. 1, пп. 1, 2) направляли для удаления образований в стационары общелечебной сети г. Тюмени.

Обсуждение

Таким образом, метод скрининговой видеокколоноскопии позволяет диагностировать аденомы, выполнять биопсию и эндоскопическую полипэктомию в большинстве случаев. Однако ряд исследований свидетельствует о том, что некоторые образования во время колоноскопии не выявляются, хотя повторно выполненная колоноскопия вскоре после 1-й колоноскопии может их обнаружить. Большинство полипов размером от 10 мм диагностируются во время 1-го осмотра. При осуществлении повторных колоноскопий у больных с полипами чаще не выявлялись аденомы размером <10 мм в диаметре [17]. Как и в случае гибкой сигмоскопии, эффективность скрининговой колоноскопии существенно зависит от опыта врача-эндоскописта, качества подготовки кишечника и техники проведения процедуры. Качество подготовки к скрининговой колоноскопии во многом зависит

Таблица 1. Патологии толстой кишки, верифицированные при скрининге колоректального рака

Table 1. Colon tumors detected during screening for colorectal cancer

№	Морфологическое заключение Results of morphological examination	Число случаев, n/% Number of cases, n/%
1	Тубулярная аденома Tubular adenoma	192/36,1
2	Пролиферирующая тубулярная аденома Proliferating tubular adenoma	251/47,2
3	Пролиферирующая аденома с дисплазией легкой степени Proliferating adenoma with mild dysplasia	26/5,0
4	Пролиферирующая аденома с дисплазией тяжелой степени Proliferating adenoma with severe dysplasia	6/1,1
5	Ворсинчатая аденома Villous adenoma	13/2,4
6	Малигнизировавшая (<i>in situ</i>) ворсинчатая аденома Malignant (<i>in situ</i>) villous adenoma	3/0,6
7	Высокодифференцированная аденокарцинома Well-differentiated adenocarcinoma	6/1,1
8	Умеренно дифференцированная аденокарцинома Moderately-differentiated adenocarcinoma	22/4,1
9	Низкодифференцированная аденокарцинома Poorly-differentiated adenocarcinoma	2/0,5
10	Зубчатая аденома Serrated adenoma	10/1,9

Таблица 2. Локализация патологий толстой кишки, выявленных при скрининге колоректального рака

Table 2. Localization of tumors detected during screening for colorectal cancer

Локализация Localization	Число случаев, n/% Number of cases, n/%		Всего случаев, n Total number of cases, n
	Аденома Adenoma	Карцинома Carcinoma	
Прямая кишка Rectum	97/90,6	10/9,3	107
Сигмовидная кишка Sigmoid colon	243/94,2	15/5,8	258
Нисходящая ободочная кишка Descending colon	44/95,7	2/4,3	46
Поперечная ободочная кишка Transverse colon	90/96,8	3/3,2	93
Восходящая ободочная кишка Ascending colon	52/100	0	52
Слепая кишка Cecum	59/95,2	3/4,8	62

от мотивации пациента и выбора препарата для подготовки к исследованию. В нашем исследовании подготовка считалась достаточной при оценке 6–9 баллов по Бостонской шкале. Для подготовки к исследованию применяли препараты полиэтиленгликоля – Фортранс® или Мовипреп®, во время исследования отмывание слизистой оболочки толстой кишки производили с помощью водяной помпы AFU-100 Olympus. Принципиальной разницы в качестве подготовки толстой кишки с использованием этих препаратов не отмечено, однако пациенты более склонны выпивать меньший объем жидкости для подготовки к колоноскопии – 2 литра Мовипреп® и 1 литр воды в сравнении с 4 литрами Фортранс®. В связи с тем что скрининговые колоноскопии выполнялись в 1-й половине дня, препараты в сплит-дозировке не назначали. Обязательным условием скрининговой колоноскопии является интубация слепой кишки – введение колоноскопа в купол слепой кишки проксимальнее илеоцекального клапана с возможностью прикоснуться к устью червеобразного отростка кончиком эндоскопа. Частота интубации слепой кишки должна составлять не менее 90 % при выполнении рутинных колоноскопий и не менее 95 % при выполнении скрининговых колоноскопий [18]. В выполненном исследовании частота интубации слепой кишки составила 98 %. Необходимость проведения колоноскопа в купол слепой кишки основана на данных, демонстрирующих, что значительная часть новообразований толстой кишки расположены в правых отделах толстой кишки [19], по полученным нами данным – в 41 % случаев. По данным контролируемых исследований, крупные (10 мм) аденомы при колоноскопии пропускают в 6–12 % случаев, рак – в 5 % случаев [20].

В результате исследований было установлено, что при среднем времени извлечения эндоскопа >6 мин частота выявления аденом и гиперпластических образований оказалась достоверно выше, чем в случаях, когда этот показатель составлял <6 мин [21]. В 2006 г. R. Barclay определил стандарт времени выведения эндоскопа из слепой кишки для скрининговой колоноскопии в 8 мин. На сегодняшний день время выведения колоноскопа из купола слепой кишки до ануса (исключая время, затраченное на выполнение биопсии) должно составлять в среднем не менее 6–10 мин. В нашем исследовании оно составляло 6–8 мин. Время выведения эндоскопа является важным индикатором качества выполненной колоноскопии и коррелирует с показателями ADR и частоты выявления КРР. Минимальное значение ADR у пациентов в возрастной группе 50–60 лет должно составлять не менее 25 % [22]. В нашем исследовании значение ADR составило 24,6 %, что можно расценить как усредненный показатель квалификации врачей отделения эндоскопии, так как часть скрининговых колоноскопий выполнена эндоскопистами с опытом работы до 3 лет. Таким образом, если в практике врача-эндоскописта ADR составляет <20 %, а частота интубации слепой кишки – <95 %, врач должен повысить свою квалификацию для выполнения скрининговых колоноскопий [23].

Высокая диагностическая ценность колоноскопии для верификации и удаления колоректальных неоплазий несомненна, однако этот метод имеет некоторые ограничения. Так, трудности для осмотра могут представлять острые углы или выраженные изгибы петель толстой кишки, область илеоцекальной заслонки. У 5–10 % пациентов с дивертикулами толстой кишки

или перенесших оперативные вмешательства на органах малого таза колоноскопия может вызывать дискомфорт, болезненность, что будет препятствовать тотальному осмотру толстой кишки [8]. Мы считаем, что таким пациентам до скрининговой колоноскопии необходимо выполнить ирригографию. Перфорация кишечника при колоноскопии наблюдается в 1 случае на 500–1000 скринированных пациентов [24]. В нашем исследовании перфораций толстой кишки не было.

Выводы

Полученные первые результаты скрининга КРР населения г. Тюмени и Тюменского района позволяют сделать вывод об эффективности реализуемой программы Департамента здравоохранения Тюменской области на базе ГАУЗ ТО «МКМЦ «Медицинский Город»». В выполненном исследовании на 1-м этапе скрининга КРР пациентам возрастной категории

50–65 лет выполняли фекальный иммунохимический тест и при его положительном результате – видеокколоноскопию. В 98 % случаев интубация слепой кишки и время выведения колоноскопа не менее 6 мин обеспечили ADR ~25 %, что является признаком эффективности выполненного колоректального скрининга. Считаем, что определяющими условиями качественной подготовки к исследованию являются соблюдение рекомендованной диеты перед приемом препаратов Фортранс® или Мовипреп®, наличие помпы для отмывания слизистой оболочки толстой кишки и применение внутривенной анестезии во время исследования. Пациентам с верифицированной патологией необходимо выполнить внутрипросветное эндоскопическое удаление новообразований толстой кишки (или удаление по онкологическим принципам в случаях выявления аденокарциномы) с последующим формированием диспансерной группы наблюдения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Алиев Ф.Ш., Десятков Е.Н., Крутских А.Г. и др. Эпидемиология колоректального рака: мировые и региональные тенденции. Медицинская наука и образование Урала 2016;17(4):125–8. [Aliiev F.Sh., Desyatov E.N., Krutskikh A.G. et al. Epidemiology of colorectal cancer: global and regional trends. Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala = Medical Science and Education of the Ural Region 2016;17(4):125–8. (In Russ.)].
2. Fearon E.R., Vogelstein B.A. A genetic model for colorectal tumorigenesis. Cell 1990;61(5):759–67. PMID: 2188735.
3. Muto T., Bussey H.J.R., Morson B.C. The evolution of cancer of the colon and rectum. Cancer 1975;36(6):2251–70. PMID: 1203876.
4. Winawer S.J., Zauber A.G., O'Brien M.J. et al. Randomized comparison of surveillance intervals after colonoscopic removal of newly diagnosed adenomatous polyps. The National Polyp Study Workgroup. N Engl J Med 1993;328(13):901–6. DOI: 10.1056/NEJM199304013281301.
5. Cancer reference information (April 1, 2006). Available at: <http://www.cancer.org>.
6. Levin B., Lieberman D.A., McFarland B. et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a Joint Guideline from the American Cancer Society, the US MultiSociety Task Force on Colorectal Cancer and the American College of Radiology. CA Cancer J Clin 2008;58(3):130–60. DOI: 10.3322/CA.2007.0018.
7. Rockey D.C., Paulson E., Niedzwiecki D. et al. Analysis of air contrast barium enema, computed tomographic colonography and colonoscopy: prospective comparison. Lancet 2005;365(9456):305–11. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)17784-8.
8. Bond J.H. Polyp guideline: diagnosis, treatment and surveillance for patients with colorectal polyps. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Am J Gastroent 2000;95(11):3053–63. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.03434.x.
9. Sung J.J., Lau J.Y., Young G.P. et al. Asia Pacific consensus recommendations for colorectal cancer screening. Gut 2008;57(8):1166–76. DOI: 10.1136/gut.2007.146316.
10. Halligan S., Altman D.G., Taylor S.A. et al. CT colonography in the colorectal polyps and cancer: systematic review, metaanalysis and minimum data set for study level reporting. Radiology 2005;237(3):893–904. DOI: 10.1148/radiol.2373050176.
11. Pickhard P.J. et al. Computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults. New Engl J Med 2003;349(23):2191–200. DOI: 10.1056/NEJMoa031618.
12. Ривкин В.Л., Кирьянов И.В., Никитин А.М., Лукин В.В. Полипы и полипоз толстой кишки. М.: Медпрактика-М, 2005. 152 с. [Rivkin V.L., Kiryanov I.V., Nikitin A.M., Lukin V.V. Polyps and polyposis of the colon. Moscow: Medpraktika-M, 2005. 152 p. (In Russ.)].
13. Newcomb P.A., Norfleet R.G., Storer B.E. et al. Screening sigmoidoscopy and colorectal cancer mortality. J Natl Cancer Inst 1992;84(20):1572–5. PMID: 1404450.
14. Imperiale T.F., Wagner D.R., Lin C.Y. et al. Risk of advanced proximal neoplasms in asymptomatic adults according to the distal colorectal findings. N Engl J Med 2000;343(3):169–74. DOI: 10.1056/NEJM200007203430302.
15. Kudo Sh. The role of magnifying colonoscopy in colonoscopic examination with an emphasis on depressed type lesion. Dis Colon Rectum 2004;47(2):1034.
16. Rex D. Colonoscopy in colorectal cancer prevention. Clin Gastroenterol Hepatol 2008;6(10):506–14.
17. Shimazaki J. Recurrence after endoscopic management for early colorectal cancer. Dis Colon Rectum 2004;47(11):1081.
18. Hoff G., Holme O., Bretthauer M. et al. Cecum intubation rate as quality indicator in clinical versus screening colonoscopy. Endosc Int Open 2017;5(6):E489–95. DOI: 10.1055/s-0043-106180.
19. Rabeneck L., Soucek J., El-Serag H.B. Survival of colorectal cancer patients hospitalized in the Veterans Affairs Health Care System.

- Am J Gastroenterol 2003;98(5):1186–92. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.07448.x.
20. Rex D.K., Cutler C.S., Lemmel G.T. et al. Colonoscopic miss rates of adenomas determined by back-to-back colonoscopies. Gastroenterology 1997;112(1):24–8. PMID: 8978338.
21. Barclay R.L., Vicari J.J., Doughty A.S. et al. Colonoscopic withdrawal times and adenoma detection during screening colonoscopy. N Eng J Med 2006;355(24):2533–41. DOI: 10.1056/NEJMoa055498.
22. Millan M.S., Gross P., Manilich E., Church J.M. Adenoma detection rate: the real indicator of quality in colonoscopy. Dis Colon Rectum 2008;51(8):1217–20. DOI: 10.1007/s10350-008-9315-3.
23. Anderson J.C., Butterly L.F. Colonoscopy: quality indicators. Clin Transl Gastroenterol 2015;6(2):e77. DOI: 10.1038/ctg.2015.5.
24. Gatto N.M., Frucht H., Sundararajan V. et al. Risk of perforation after colonoscopy and sigmoidoscopy: a population-based study. J Natl Cancer Inst 2003;95(3):230–36. PMID: 12569145.

Модифицированная операция Дюамеля как метод реконструктивной колопластики после операции Гартмана

Ю.А. Барсуков, С.С. Гордеев, В.А. Иванов, А.Г. Малихов, С.Э. Пономарев, Р.И. Тамразов, Ю.М. Тимофеев

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

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

Цель исследования – оценка эффективности и безопасности нового метода восстановления непрерывности толстой кишки после операции Гартмана у больных раком прямой кишки.

Материалы и методы. Проведен анализ результатов реконструктивных операций после обструктивных резекций прямой кишки по поводу рака прямой кишки за период 1991–2008 гг. у пациентов с расположением культи прямой кишки под тазовой брюшиной (в среднем ее длина составила 8 (4–11) см). Всем пациентам выполняли модифицированную операцию Дюамеля по предложенному авторами методу. Анализировали демографические характеристики пациентов, а также ранние и поздние осложнения в результате хирургических вмешательств.

Результаты. Операция по предложенной методике была выполнена 9 пациентам. Медиана времени до реконструктивной операции составила 13,2 мес, медиана продолжительности операции – 255 мин, медиана кровопотери – 800 мл. Интраоперационное осложнение отмечено у 1 пациента (ранение селезенки). Ранние послеоперационные осложнения отмечены у 2 (22,2 %) пациентов, из них у 1 (50 %) – некроз низведенной кишки. У 1 (11,1 %) пациента через 6 мес после операции развилась стриктура анастомоза.

Выводы. Предложен новый метод восстановления непрерывности толстой кишки после операции Гартмана. Ни у одного пациента не отмечено осложнений, связанных с выделением культи прямой кишки. Эффективность методики должна быть подтверждена на большем клиническом материале.

Ключевые слова: рак прямой кишки, операция Гартмана, операция Дюамеля

DOI: 10.17650/2220-3478-2017-7-4-38-43

Modified Duhamel procedure as a method of reconstructive colon surgery after Hartmann procedure

Yu.A. Barsukov, S.S. Gordeev, V.A. Ivanov, A.G. Malikhov, S.E. Ponomarev, R.I. Tamrazov, Yu.M. Timofeev

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

Objective: to evaluate the efficacy and safety of a new method for restoration of intestinal continuity after Hartmann procedure in patients with rectal cancer.

Materials and methods. We analyzed the results of reconstructive surgeries in patients that underwent obstructive resection of the rectum for rectal cancer between 1991 and 2011. We included patients with a rectal stump located under the pelvic peritoneum (its mean length was 8 (4–11) cm). All study participants underwent modified Duhamel procedure. We evaluated demographic characteristics of patients, as well as early and late postoperative complications.

Results. A total of 9 patients were treated with this method. Median time between the resection and reconstructive surgery was 13.2 months; median surgery duration was 255 min; median blood loss was 800 mL. One patient had an intraoperative complication (spleen injury). Early postoperative complications were observed in 2 (22.2 %) participants; of them, 1 (50 %) patient had necrosis of the brought-out bowel. One patient (11.1 %) developed anastomosis stricture 6 months post surgery.

Conclusion. We developed a new method to restore intestinal continuity after Hartmann procedure. None of the patients had complications associated with rectal stump isolation. The efficiency of this method should be confirmed by larger studies.

Key words: rectal cancer, Hartmann procedure, Duhamel procedure

Введение

Несмотря на развитие хирургических технологий, операция Гартмана остается методом выбора в ряде клинических ситуаций. Чаще всего ее выполняют при наличии осложненного опухолевого процесса, кишечной непроходимости, перфорации толстой киш-

ки, у пожилых и ослабленных пациентов, при наличии местно-распространенного рака с выраженным перифокальным воспалением. Попытки восстановления непрерывности толстой кишки обычно проводят не более чем у 50 % больных [1–4], при этом в 6–10 % случаев они оказываются безуспешны – операция закан-

чивается эксплоративной лапаротомией. Наиболее часто такая картина наблюдается у больных раком прямой кишки, а основными причинами отказа от операции являются трудности идентификации и мобилизации короткой (3–4 см) культи прямой кишки и выраженные фиброзные и постлучевые изменения тканей [3, 5].

В хирургическом отделении № 3 (проктологическом) ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» («НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина») Минздрава России был разработан метод восстановления непрерывности толстой кишки после обструктивной резекции (патент РФ № 24 444 313 от 10 марта 2012 г.), основанный на модификации используемой в детской хирургии операции Дюамеля [6].

Целью настоящего исследования стала оценка эффективности и безопасности данного оперативного вмешательства у больных раком прямой кишки.

Материалы и методы

Выполнен ретроспективный анализ результатов реконструктивных операций после обструктивных резекций прямой кишки у пациентов, у которых культи прямой кишки располагались под тазовой брюшиной, а длина ее составляла в среднем 8 (4–11) см. Были проанализированы истории болезни из архива ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России за период с 1991 по 2008 гг., оценены демографические характеристики пациентов, ранние и поздние осложнения хирургических вмешательств.

Всем пациентам хирургическое лечение проводили по предложенному методу [6]. Выделение культи прямой кишки осуществляли со стороны промежности. На уровне анокутанной линии выполняли полулунный разрез кожи (рис. 1). Формировали обвивной шов,



Рис. 1. Разрез кожи на уровне анокутанной линии (интраоперационная фотография)

Fig. 1. Skin incision at the level of anocutaneous line (intraoperative photography)

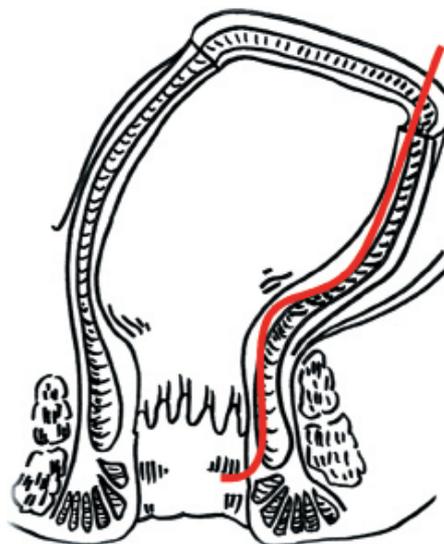


Рис. 2. Схема создания тоннеля в подслизистом слое прямой кишки
Fig. 2. Scheme of creating a tunnel in the submucosal layer of the rectum

который завязывали на дренажной трубке, введенной в просвет культи прямой кишки.

Подтягивая за дренажную трубку, острым путем в подслизистом слое по задней полуокружности прямой кишки создавали тоннель до купола культи прямой кишки (рис. 2).

Введя корнцанг в тоннель подслизистого слоя прямой кишки, достигали купола культи прямой кишки. Вторая бригада хирургов со стороны брюшной полости, нащупав конец корнцанга, идентифицировала купол культи прямой кишки, и через разрез в этом месте вводили в сформированный тоннель заранее подготовленный трансплантат ободочной кишки (рис. 3).

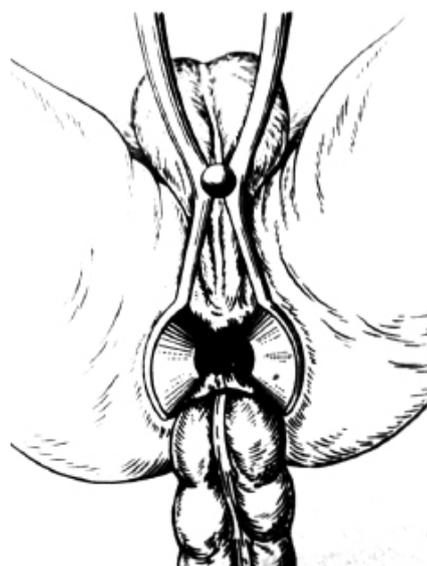


Рис. 3. Ободочная кишка низведена с «избытком» через тоннель в подслизистом слое прямой кишки

Fig. 3. The colon (excess length) is brought out through the tunnel in the submucosal layer of the rectum

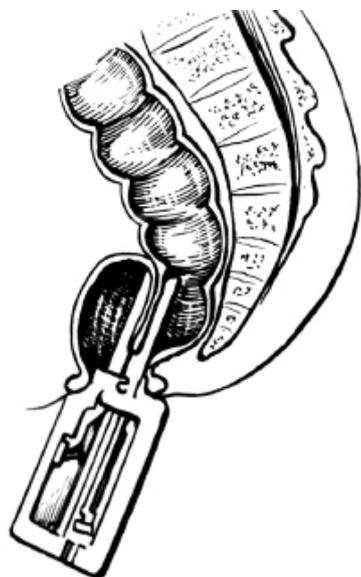


Рис. 4. Рассечение шпоры линейно-режущим аппаратом
Fig. 4. Cutting the spur with a device for linearly cutting

После проверки адекватности кровоснабжения низведенного трансплантата отсекали избыток кишки, после чего в культе прямой кишки оставалась перегородка (шпора) между передней стенкой низведенной ободочной кишки и отсепарованной по задней полуокружности слизистой оболочкой анального канала. Данную шпору рассекали линейно-режущим аппаратом (рис. 4), что приводило к созданию единой полости, ограниченной спереди передней полуокружностью прямой кишки (не демукозированной) и задней стенкой низведенной кишки. Предложенный технический прием можно рассматривать как один из вариантов операции брюшно-анальной резекции прямой кишки (операции «низведения») с сохранением слизистой оболочки всей передней полуокружности культы прямой кишки. В результате данной операции сохраняется рецепторная зона кишки, а отсутствие травматизации



Рис. 5. Конечный результат операции
Fig. 5. Final result of the surgery

сфинктерного аппарата прямой кишки позволяет сохранить удовлетворительную функцию сфинктера заднего прохода. Итог операции представлен на рис. 5.

Малый таз дренировали 2 дренажами через разрезы на промежности. Превентивную коло- или илеостому не формировали.

Результаты

Операция по предложенной методике была выполнена 9 пациентам. Характеристики пациентов представлены в табл. 1.

У 7 из 9 пациентов длина культы прямой кишки составила <10 см. Ни у одного из пациентов не было клинически значимых сопутствующих заболеваний. У 7 из 9 пациентов интервал до реконструктивной операции составил >1 года. Результаты хирургического лечения представлены в табл. 2.

Таблица 1. Характеристики пациентов (n = 9)

Table 1. Patients' characteristics (n = 9)

Показатель Parameter	Значение Value
Возраст, медиана, лет Median age, years	53 (22–69)
Длина культы прямой кишки, медиана, см Median length of the rectal stump, cm	8 (4–11)
Время между обструктивной резекцией и реконструктивной операцией, медиана, мес Median time between the obstructive resection and reconstructive surgery, months	13,2 (6,7–53,0)
Пол, n/%: Gender, n/%:	
мужской male	4/44,5
женский female	5/55,5
Стадия заболевания, n/%: Disease stage, n/%:	
I	1/11,1
II	4/44,5
III	1/11,1
IV	0
нет данных no data	3/33,3
Статус по шкале ECOG*, n/%: ECOG* performance status, n/%:	
0	8/88,9
1	1/11,1
Предшествующее комбинированное лечение, n/%: Previous combined treatment, n/%:	
только лучевая терапия radiotherapy alone	1/11,1
только химиотерапия chemotherapy alone	4/44,5
без комбинированного лечения no combined treatment	4/44,5

*ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group (Восточная объединенная группа онкологов).

Таблица 2. Результаты хирургического лечения пациентов (n = 9)

Table 2. Results of surgical treatment in patients (n = 9)

Показатель Parameter	Значение Value
Продолжительность операции, медиана, мин Median surgery duration, min	255 (180–480)
Объем кровопотери, медиана, мл Median blood loss, mL	800 (100–3000)
Интраоперационные осложнения, n/% Intraoperative complications, n/%	1/11,1
Ранние послеоперационные осложнения, n/% Early postoperative complications, n/%	2/22,2
Некроз низведенной кишки, n/% Necrosis of the brought-out bowel, n/%	1/11,1

Хирургическое вмешательство во всех случаях длилось >3 ч. У 1 пациента была выполнена комбинированная спленэктомия в связи с интраоперационной травмой селезенки в процессе мобилизации селезеночного изгиба ободочной кишки. У 1 больного в послеоперационном периоде развился некроз низведенной кишки, в связи с чем он был повторно оперирован в объеме экстирпации анастомоза и наложения одноствольной сигмостомы. У 1 пациента была выполнена симультанная холецистэктомия, осложнившаяся истечением желчи по дренажу из протока Люшка, что потребовало длительного дренирования. Через 21 сут дренаж был удален, желчный свищ закрылся самостоятельно. У 1 больного через 6 мес после операции развилась стриктура анастомоза, что потребовало его двукратного бужирования.

У всех пациентов с успешно проведенными реконструктивными операциями отдаленные результаты прослежены в срок >1 года. Специфическую оценку функциональных результатов лечения не проводили, однако все больные отмечали возможность удержания твердого и жидкого стула.

Обсуждение

Наибольшую сложность при выполнении реконструктивных операций после обструктивных резекций прямой кишки представляет идентификация культи прямой кишки среди фиброзно измененных тканей малого таза. В процессе мобилизации высок риск повреждения соседних органов (мочевого пузыря, мочеточников, влагалища, магистральных сосудов), особенно после предшествующего лучевого и/или химиотерапевтического лечения. Основным преимуществом предложенного метода является отсутствие необходимости выделения культи прямой кишки со стороны брюшной полости и, соответственно, снижение риска ятрогенного повреждения соседних органов.

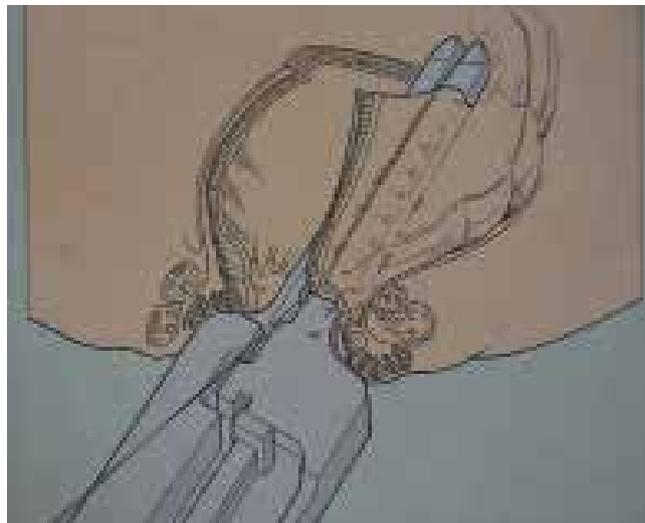


Рис. 6. Формирование колоанального анастомоза с использованием аппарата для наложения желудочно-кишечных анастомозов

Fig. 6. Forming the coloanal anastomosis using the device for imposing lateral gastrointestinal anastomoses

Основные технические приемы описанного оперативного вмешательства заимствованы из используемой в детской хирургии операции Дюамеля, предложенной в 1956 г. для хирургического лечения болезни Фавалли–Гиршпрунга и включающей резекцию аганглионарного участка ректосигмоидного отдела толстой кишки, ушивание культи прямой кишки, формирование тоннеля за культей прямой кишки (между крестцом и культей) и проведение конца низводимой сигмовидной кишки в этом тоннеле с формированием сигморектального анастомоза [7]. Однако данную операцию проводят в условиях неизмененных тканей и нормальной анатомии. Также в процессе операции Дюамеля для формирования тоннеля с целью низведения вышележащего отдела толстой кишки прямую кишку рассекают через все слои, включая часть внутреннего сфинктера прямой кишки и анально-копчиковой связки (рис. 6), что повышает риск развития стриктуры анастомоза в позднем послеоперационном периоде и потенциально ухудшает функциональные результаты лечения.

Наиболее близок к предлагаемой нами операции способ восстановления непрерывности толстой кишки с формированием инвагинационного колоректального анастомоза, предложенный Г.В. Бондарем [8, 9]. При использовании данной методики демукозацию анального канала проводят циркулярно на расстоянии 5–6 см от переходной складки, после чего вышележащую толстую кишку также низводят в сформированный канал. Недостатками способа являются высокий риск развития стриктуры анастомоза и невозможность формирования анастомоза при длине культи прямой кишки <6 см.

Модификация операции Дюамеля выполнена в клинике Г.В. Бондаря у 29 больных. Послеопераци-

онные осложнения возникли у 7 (5,9 %) пациентов, однако их структура, а также наличие поздних послеоперационных осложнений в публикациях автора не указываются.

Современной методикой с трансанальным выделением прямой кишки является предложенная R. Bravo и соавт. комбинированная лапароскопическая и трансанальная операция восстановления непрерывности толстой кишки. При данной операции обе бригады хирургов используют порт единого лапароскопического доступа. Трансанально операция ограничивается вскрытием купола культи прямой кишки. Второй бригадой хирургов со стороны брюшной полости полностью мобилизуется культя прямой кишки, формируется циркулярный аппаратный анастомоз. Результаты применения данной методики авторы не приводят [10].

Главные недостатки проведенного нами исследования заключаются в малом объеме выборки и большом периоде набора материала. Это объясняется тем, что в клинике осуществляют только плановую госпитализацию и в подавляющем большинстве случаев выполняют первично-реконструктивные вмешательства. Тем не менее проведен анализ всех последовательных случаев выполнения модифицированной операции Дюамеля без предварительной селекции больных. По данным E. Voland и соавт., из 7 реконструктивных операций с превентивной коло- или илеостомией у больных с короткой культей прямой кишки удалось успешно закрыть 6 стом, 1 превентивная стома не была закрыта в связи с циркулярным дефектом линии анастомоза [3]. Наибольший интерес предложенная методика может представлять у пациентов, ранее перенесших комбинированное лечение по поводу рака прямой кишки, с постлучевыми изменениями тканей малого таза, являющимися достоверным фактором риска развития интра- и послеоперационных осложнений [5].

В настоящем исследовании лучевую терапию до реконструктивной операции выполнили только 1 пациенту, 4 пациента получали адъювантную химиотерапию. Однако небольшой объем исследуемой группы не позволяет объективно оценить преимущества предложенной методики у пациентов, получивших комбинированное лечение. Высокие значения объема кровопотери и продолжительности операции в нашем

исследовании частично объясняются отсутствием высокоэнергетических инструментов. Операции, выполненные после 2000 г., сопровождались меньшей кровопотерей и были менее продолжительны.

По данным литературы, частота интраоперационных осложнений после подобных вмешательств достигает 20 %, послеоперационных – 60 %, а частота несостоятельности анастомозов – 15 % вне зависимости от длины культи прямой кишки [11].

В нашем исследовании только у 1 пациента зарегистрировано интраоперационное осложнение, связанное с техническими трудностями мобилизации селезеночного изгиба ободочной кишки, но не выделения культи прямой кишки. У 1 пациента в послеоперационном периоде развился некроз низведенной кишки, в связи с чем пациент был повторно оперирован в объеме экстирпации анастомоза и одностольной сигмостомии.

J.V. Roig и соавт. провели анализ 159 реконструктивных хирургических вмешательств после операций Гартмана. Частота осложнений составила 45,2 %, из них 6,2 % пришлось на долю несостоятельности кишечных анастомозов. При этом в данной публикации не указано распределение пациентов в зависимости от длины культи прямой кишки и расположения ее относительно тазовой брюшины. Потенциально в исследуемой группе было большое число пациентов с более благоприятными условиями для операции [4].

Выводы

Таким образом, предложенный метод восстановления непрерывности толстой кишки после операции Гартмана может облегчить идентификацию культи прямой кишки при низком уровне формирования анастомоза, а также в условиях выраженных фиброзных изменений тканей малого таза. Частота послеоперационных осложнений, отмеченная в нашем исследовании, ниже таковой в большинстве опубликованных работ и может быть дополнительно уменьшена путем формирования превентивных коло- или илеостом. Осложнений, связанных с выделением культи прямой кишки, не отмечено ни у одного пациента. Эффективность данной методики должна быть подтверждена на большем клиническом материале.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

1. Keck J.O., Collopy B.T., Ryan P.J. et al. Reversal of Hartmann's procedure: effect of timing and technique on ease and safety. *Dis Colon Rectum* 1994;37(3):243–48. PMID: 8137671.
2. Khan A.L., Ah-See A.K., Crofts T.J. et al. Reversal of Hartmann's colostomy. *J R Coll Surg Edinb* 1994;39(4):239–42. PMID: 7807457.
3. Boland E., Hsu A., Brand M.I., Saclarides T.J. Hartmann's colostomy reversal: outcome of patients undergoing surgery with the intention of eliminating fecal diversion. *Am Surg* 2007;73(7):664–7. PMID: 17674937.
4. Roig J.V., Cantos M., Balciscueta Z. et al. Hartmann's operation: how often is it reversed and at what cost? A multicentre study. *Colorectal Dis* 2011;13(12):e396–402. PMID: 21801298. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2011.02738.x.
5. Tan W.S., Lim J.F., Tang C.L., Eu K.W. Reversal of Hartmann's procedure: experience in an Asian population. *Singapore Med J* 2012;53(1):46–51. PMID: 22252183.
6. Барсуков Ю.А., Тимофеев Ю.М., Тамразов Р.И. и др. Способ восстановления непрерывности толстой кишки. Патент РФ № 2444313. [Barsukov Yu.A., Timofeev Yu.M., Tamrazov R.I. et al. Method for restoration of intestinal continuity. Patent of the Russian Federation No. 2444313. (In Russ.)].
7. Duhamel V. *Technique chirurgicale infantile*. Paris: Masson, 1957. Pp. 82–96.
8. Польшмамедов Ф.И., Миминошвили О.И., Польшмамедов П.Ф. Особенности выполнения восстановительных операций у больных с одностольной колостомой. *Клиническая хирургия* 2003;(6):14–8. [Gyul'mamedov F.I., Miminoshvili O.I., Gyul'mamedov P.F. Reconstructive surgery in patients after single barreled colostomy. *Klinicheskaya khirurgiya = Clinical Surgery* 2003;(6):14–8. (In Russ.)].
9. Польшмамедов Ф.И., Полунин Г.Е., Макиенко Е.Г. Выбор метода восстановления кишечной непрерывности после операции Гартмана. *Украинский журнал хирургии* 2009;(2):53–5. [Gyul'mamedov F.I., Polunin G.E., Makienko E.G. Choosing a method of restoration of intestinal continuity after Hartmann procedure. *Ukrainskiy zhurnal khirurgii = Ukrainian Journal of Surgery* 2009;(2):53–5. (In Russ.)].
10. Bravo R., Fernandez-Hevia M., Jimenez-Toscano M. et al. Transanal Hartmann reversal: a new technique. *Surg Endosc* 2016;30(6):2628–31. PMID: 26423412. DOI: 10.1007/s00464-015-4504-3.
11. Krivokapic Z., Barisic G. Problems during Hartmann's reconstruction. In: *Reconstructive surgery of the rectum, anus and perineum*. New York: Springer, 2012. Pp. 477–486.

Предварительные результаты использования фторафура в комбинации с иринотеканом и оксалиплатином у пациентов с распространенным колоректальным раком

Н.В. Доброва, Э.А. Аратюнян, И.Н. Полушкина, В.А. Алиев

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

Контакты: Наталья Валериевна Доброва dobrova2008@rambler.ru

Цель исследования — разработка удобного для амбулаторной практики (без необходимости установки подключичного порта), хорошо переносимого и эффективного трехкомпонентного режима, включающего пероральный оригинальный препарат фторпиримидинового ряда фторафур.

Материалы и методы. В исследование были включены 25 пациентов с распространенным колоректальным раком, не получавших ранее специфического лекарственного лечения, у которых в 1-й линии лечения оценены эффективность и безопасность нового трехкомпонентного режима иринотекан + оксалиплатин + фторафур. В 1-й группе пациентов ($n = 6$) был применен 3-недельный режим химиотерапии, во 2-й группе ($n = 19$) — 2-недельный.

Результаты. В настоящее время получены предварительные результаты. Медианы времени до прогрессирования и общей выживаемости не достигнуты. В 1-й группе частичная регрессия метастазов достигнута у 3 (50 %) пациентов, длительная (≥ 6 мес) стабилизация болезни отмечена еще у 3 пациентов. Лечебный эффект (частичная ремиссия + длительная стабилизация) отмечен у всех пациентов. Время без прогрессирования составляло от 6 до 20 мес. Во 2-й группе эффект оценен у 18 пациентов, получивших как минимум 2 курса химиотерапии. У 8 из 18 пациентов отмечен частичный ответ (из них 2 пациента были радикально прооперированы), у 8 наблюдалась стабилизация болезни. Таким образом, во 2-й группе ответ на лечение достигнут у 88,8 % пациентов. Суммарный ответ на лечение в обеих группах составил 91 %.

Выводы. Предварительные данные могут свидетельствовать о том, что комбинация оксалиплатина, иринотекана и фторафура является эффективной, имеет приемлемый профиль токсичности и может быть использована у ослабленных пациентов.

Ключевые слова: колоректальный рак, химиотерапия, иринотекан, оксалиплатин, фторафур, 1-я линия лекарственной терапии

DOI: 10.17650/2220-3478-2017-7-4-44-53

Ftorafur in combination with oxaliplatin and irinotecan in patients with disseminated colorectal cancer: preliminary results

N.V. Dobrova, E.A. Aratyunyan, I.N. Polushkina, V.A. Aliev

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

Objective: to develop an effective, well-tolerated, convenient for outpatient care (without installing a subclavian catheter) three-component treatment regimen that includes ftorafur — an original oral fluoropyrimidine drug.

Materials and methods. The study included 25 patients with disseminated colorectal cancer that have never received specific pharmacotherapy. We evaluated the efficacy and safety of a new first-line three-component treatment regimen with oxaliplatin + irinotecan + ftorafur. Patients in group 1 ($n = 6$) received this regimen for 3 weeks, whereas patients in group 2 ($n = 19$) received it for 2 weeks.

Results. Only preliminary results of the study are currently available. Median time to progression and overall survival are not yet estimated. Three (50 %) patients from group 1 achieved partial regression of metastases; 3 patients from this group had long-term (≥ 6 months) disease stabilization. Therapeutic effect (partial remission + long-term stabilization) was observed in all patients. Time without progression varied between 6 and 20 months. In group 2, therapeutic effect was estimated in 18 patients that received at least 2 courses of chemotherapy. Eight out of these 18 patients had partial response (2 of them underwent radical surgery); 8 patients had disease stabilization. Thus, 88.8 % of patients from group 2 responded to treatment. In the whole study population (both groups), response to treatment was achieved in 91 % of patients.

Conclusion. Our preliminary results suggest that the combination of oxaliplatin, irinotecan and ftorafur is safe and has an acceptable toxicity profile; therefore, it can be used in weakened patients.

Key words: colorectal cancer, chemotherapy, irinotecan, oxaliplatin, ftorafur, first-line therapy

Введение

В структуре смертности колоректальный рак (КРР) удерживает 3-е место у мужчин и выходит на 2-е место у женщин. Агрессивность этих опухолей определяется высоким потенциалом метастазирования: до 60 % больных обращаются к онкологу, имея уже III–IV стадию заболевания. На момент установления диагноза метастазы в печени выявляются у 15–25 % больных и у 35–50 % больных – в различные сроки после удаления первичной опухоли [1–5].

В последние десятилетия стали изучать и затем включили в стандарты лечения метастатического КРР трехкомпонентные режимы химиотерапии с использованием фторпиримидинов, оксалиплатина и иринотекана [6–9]. По данным разных исследователей, трехкомпонентные режимы имеют высокую эффективность (контроль над болезнью достигает >80 %).

Помимо высокой эффективности трехкомпонентных режимов в их пользу свидетельствуют и данные, представленные в 2004 г. А. Grothey и соавт. Метаанализ 11 рандомизированных исследований выявил связь между общей выживаемостью и использованием 3 активных противоопухолевых препаратов (фторпиримидины, оксалиплатин, иринотекан) (отношение рисков 0,85; $p = 0,0008$): больные, получившие все 3 цитостатика, имели большую продолжительность жизни. Начало терапии с использованием двухкомпонентного режима увеличивало вероятность получения 3 препаратов за период лечения [10]. В то же время многие пациенты не могли продолжить лечение после прогрессирования заболевания, и только 50 % пациентов получили лечение 3 цитостатиками. Значимая токсичность комбинации цитостатиков также делает невозможным ее использование у всех больных.

Таким образом, применение в 1-й линии терапии трехкомпонентных режимов может положительно влиять на продолжительность жизни больных, увеличить частоту объективных ответов и частоту резекций.

Исходя из вышесказанного, мы выбрали своей целью разработку удобного для амбулаторной практики (без необходимости установки подключичного порта), хорошо переносимого и эффективного трехкомпонентного режима, включающего пероральный оригинальный препарат фторафур.

Фторафур (тегафур) (5-фтор-1-(тетрагидро-2-фуранил)-2,4(1H,3H)-пиримидиндион) является транспортной формой 5-фторурацила. Образование активного метаболита – 5-фторурацила происходит в больших концентрациях именно в опухолевых клетках за счет большей концентрации в опухоли тимидинфосфорилазы. Это определяет низкую токсичность и высокую противоопухолевую активность фторафура.

Данные литературы об успешном использовании трехкомпонентных режимов химиотерапии с препаратами на основе тегафура и собственные результаты изучения комбинаций оксалиплатин + фторафур,

томудекс + фторафур вызвали интерес к изучению комбинации иринотекан + оксалиплатин + фторафур при распространенном КРР.

Целью настоящего исследования были оценка эффективности и изучение побочных эффектов комбинации оксалиплатин + иринотекан + фторафур + лейковорин при лечении диссеминированного КРР у пациентов, ранее не получавших лекарственного лечения по поводу диссеминированного КРР.

Материалы и методы

Лекарственные препараты и режимы терапии. Были разработаны и изучены 2 режима применения 3 препаратов.

Первый режим терапии:

- иринотекан в дозе 150 мг/м² поверхности тела в виде 90-минутной внутривенной инфузии в 1-й день цикла;
- оксалиплатин в дозе 100 мг/м² поверхности тела в виде 2-часовой внутривенной инфузии в 1-й день цикла;
- фторафур (тегафур) (Grindex, Латвия) в дозе 1,2 г (400 мг 3 раза в день) перорально ежедневно с 1-го по 14-й дни цикла;
- лейковорин (кальция фолинат) в дозе 50 мг 3 раза в день за 15–20 мин до приема тегафура ежедневно с 1-го по 14-й дни цикла.

Цикл терапии составлял 21 день.

Второй режим терапии:

- иринотекан в дозе 125 мг/м² поверхности тела в виде 90-минутной внутривенной инфузии в 1-й и 15-й дни цикла;
- оксалиплатин в дозе 75 мг/м² поверхности тела в виде 2-часовой внутривенной инфузии в 1-й и 15-й дни цикла;
- фторафур (тегафур) (Grindex, Латвия) в дозе 1,2 г (400 мг 3 раза в день) перорально ежедневно с 1-го по 14-й дни цикла.

Интервал между циклами составлял 14 дней.

Лечение прекращали при прогрессировании болезни или значительной токсичности.

Критерии включения пациентов в исследование:

- письменное согласие на участие в исследовании;
- гистологически верифицированный диагноз аденокарциномы толстой или прямой кишки;
- метастазы в забрюшинные или периферические лимфатические узлы, печень, легкие и/или наличие первичной/рецидивной опухоли;
- измеряемые/оцениваемые проявления болезни (очаги не менее 1 см по данным компьютерной томографии со срезом толщиной 5 мм);
- пациенты, не получавшие ранее химиотерапии по поводу метастатической формы болезни, пациенты после адьювантной химиотерапии

- с прогрессирующей не ранее чем через 6 мес болезнью;
- общее состояние, оцененное на 0–2 балла по шкале Всемирной организации здравоохранения;
 - нормальные показатели крови (лейкоциты $\geq 4 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин $\geq 8 \text{ г/дл}$);
 - нормальные биохимические показатели (общий билирубин не более чем в 1,5 раза выше верхней границы нормы (ВГН), аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), щелочная фосфатаза менее чем в 2,5 раза выше ВГН (менее чем в 5 раз – при метастазах в печени), креатинин не более чем в 1,5 раза выше ВГН или клиренс креатинина $>60 \text{ мл/мин}$);
 - возраст от 18 до 75 лет;
 - предварительная лучевая терапия, если очаг в облучаемой зоне не единственно измеримый.

Критерии исключения пациентов из исследования:

- предшествующая химиотерапия по поводу метастазов рака ободочной и прямой кишки, прогрессирующая болезнь ранее чем через 6 мес после адьювантной терапии;
- наличие метастазов в головной мозг (по клиническим признакам);
- серьезные сопутствующие заболевания, затрудняющие проведение лечения (сердечная недостаточность, стенокардия, инфаркт миокарда в течение 1 года перед включением в исследование, неконтролируемая артериальная гипертония, острые инфекции, некомпенсированный сахарный диабет, язвенная болезнь желудка, двенадцатиперстной кишки в стадии обострения);
- наличие острых/активных хронических инфекций или другие состояния и заболевания, которые, по мнению исследователя, могут препятствовать проведению лечения в рамках принятого протокола;
- беременность или кормление грудью;
- признаки кишечной непроходимости;
- другие злокачественные опухоли в анамнезе, кроме адекватно пролеченного базальноклеточного рака или рака шейки матки *in situ*);
- хроническая диарея и/или синдром мальабсорбции;
- обширное хирургическое вмешательство в течение 28 дней до включения в исследование.

В исследование были включены 25 пациентов с метастазами КРР, не получавших ранее цитостатической лекарственной терапии, у которых в 1-й линии лечения оценены эффективность и безопасность

трехкомпонентного режима иринотекан + оксалиплатин + фторафур. В 1-й группе пациентов ($n = 6$) был применен 3-недельный режим химиотерапии, во 2-й группе ($n = 19$) – 2-недельный.

Оцениваемые параметры. Объективную оценку эффективности лечения больных метастатическим КРР проводили в соответствии с критериями оценки ответа солидных опухолей на лечение (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, RECIST) каждые 2 мес на основании данных комплексного контрольного обследования. При возможности дополнительного контроля эффективности терапии по динамике опухолевых маркеров РЭА (ракового эмбрионального антигена) и СА 19-9 (в случае их исходного повышения) уровень данных маркеров оценивали каждые 1–2 курса (в зависимости от динамики заболевания). При появлении новых жалоб или усилении симптомов основного заболевания, а также других признаков, косвенно указывающих на прогрессирование опухолевого процесса, обследование больных проводили внепланово.

Изолированное повышение уровня опухолевых маркеров РЭА и СА 19-9 (при отсутствии клинических или объективных признаков прогрессирования заболевания) как прогрессирование не расценивали.

Побочные эффекты и модификация режимов терапии. Оценка степени выраженности нежелательных явлений, возникающих в процессе лекарственной терапии, осуществляли в соответствии со стандартной шкалой токсичности NCI CTCAE (National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events) версии 4.0 (2009). С целью мониторинга побочных эффектов клинический и биохимический анализы крови выполняли еженедельно.

При развитии побочных эффектов II степени (нейтропения, диарея) прием фторафура прекращали досрочно. Дальнейшее лечение проводили со снижением дозы фторафура до 800 мг/сут.

Если к началу следующего курса проявления токсичности прекращались, следующий курс проводили с использованием полной дозы оксалиплатина и сниженной до 800 мг/сут дозы фторафура. Дозу иринотекана не меняли.

Если к началу очередного курса лечения проявления токсичности II степени (тромбоцитопения, ладонно-подошвенный синдром) сохранялись, лечение фторафуром, иринотеканом и оксалиплатином откладывали на 1–3 нед до купирования признаков токсичности. Затем использовали уменьшенную до 800 мг/сут дозу фторафура.

При первом эпизоде диареи \geq III степени дозу иринотекана снижали до 100 мг/м² поверхности тела, дозу фторафура – до 800 мг/сут. При повторном эпизоде диареи \geq II степени дозу иринотекана снижали до 80 мг/м² поверхности тела, дозу фторафура – до 800 мг/сут.

Таблица 1. Рекомендуемые действия при развитии у пациентов периферической полинейропатии

Table 1. Recommended actions in the case of peripheral polyneuropathy development

Форма периферической полинейропатии Form of peripheral polyneuropathy	Выраженность проявлений Severity of manifestations		
	длятся ≤7 дней duration ≤7	длятся >7 дней duration >7 days	сохраняются между циклами persistent between treatment cycles
Холодовая дизестезия Cold dysesthesia	Продолжать лечение по протоколу Continue treatment according to the protocol	Продолжать лечение по протоколу Continue treatment according to the protocol	Продолжать лечение по протоколу Continue treatment according to the protocol
Парестезия или дизестезия Paresthesia or dysesthesia	Продолжать лечение по протоколу Continue treatment according to the protocol	Продолжать лечение по протоколу Continue treatment according to the protocol	Использовать только 1 дозу оксалиплатина (50 %), прием фторафура продолжить Use only 1 dose of oxaliplatin (50 %), continue fluorouracil
Парестезия или дизестезия с болевым синдромом Paresthesia or dysesthesia with pain syndrome	Продолжать лечение по протоколу Continue treatment according to the protocol	Использовать только 1 дозу оксалиплатина (50 %) Use only 1 dose of oxaliplatin (50 %)	Отменить оксалиплатин, дозы фторафура и лейковорина оставить без изменений Cease oxaliplatin, continue fluorouracil and leucovorin without changing the dosage
Парестезия или дизестезия с функциональными нарушениями Paresthesia or dysesthesia with functional disorders	Прекратить лечение по протоколу Discontinue treatment		

При первом эпизоде нейтропении ≥III степени дозу иринотекана уменьшали до 100 мг/сут, дозу фторафура – до 800 мг/сут. При повторном эпизоде нейтропении ≥II степени дозу иринотекана снижали до 80 мг/м² поверхности тела.

При развитии последующей токсичности (диарея, нейтропения) ≥III степени лечение по протоколу прекращали.

При повышении уровня печеночных ферментов (АСТ, АЛТ) в 5 и более раз выше ВГН лечение иринотеканом и фторафуром прерывали и возобновляли при снижении концентрации АСТ и АЛТ до уровня в 3 раза выше ВГН.

При повышении уровня трансаминаз до I–II степени лечение не откладывали и дозировку препаратов не изменяли.

Основным побочным явлением оксалиплатина была нейротоксичность в виде различных форм периферической полинейропатии. Действия при развитии у пациентов периферической полинейропатии описаны в табл. 1.

Результаты

Характеристики пациентов. Лечение с использованием 1-го режима получили 6 пациентов с метастазами КРР. Первичная опухоль была удалена у 3 больных, диагноз установлен при морфологическом анализе во всех случаях.

Средний возраст пациентов составил 54 года. К моменту начала химиотерапии у 5 больных были

метастазы в печень и другие органы (из них у 4 – множественные метастазы в печень), у 3 – первичная опухоль, у 1 – метастазы в легкие и рецидивная опухоль. Метастазы больших размеров (>4 см) отмечены у 4 пациентов, у 2 пациентов метастазы в печени были >10 см.

Лечение комбинацией оксалиплатин + иринотекан + фторафур + лейковорин получили больные с неблагоприятными характеристиками прогноза, у которых при обследовании были обнаружены поражения нескольких органов (у 1 пациента были поражены 4 органа, у 2 пациентов – 3, у 3 пациентов – 2 органа).

Характеристики больных обеих исследуемых групп представлены в табл. 2, проявления болезни у пациентов 2-й группы – в табл. 3.

Лечение получали пациенты со значительным опухолевым поражением. Более чем 1 пораженный метастазами орган отмечали у 14 (73,7 %) из 19 пациентов. Более чем у 25 % больных опухолью были поражены ≥3 органов. Метастазы в печени больших размеров (≥4 см) отмечены у 9 из 19 пациентов.

Результаты терапии в 1-й группе. Среднее число курсов химиотерапии – 9,8; всего проведено 57 курсов. Лечебный эффект оценен у 6 пациентов, получивших не менее 2 курсов лечения. Частичная регрессия метастазов достигнута у 3 из 6 пациентов, длительная (≥6 мес) стабилизации болезни отмечена еще у 3 пациентов. Таким образом, значительный эффект (частичная ремиссия + длительная стабилизация) достигнута

Таблица 2. Характеристики пациентов исследуемых групп

Table 2. Patients' characteristics in the groups studied

Показатель Parameter	Первая группа (n = 6) Group 1 (n = 6)	Вторая группа (n = 19) Group 2 (n = 19)
Средний возраст, лет Mean age, years	54 (29–73)	56 (34–74)
Пол, n: Gender, n:		
мужской male	3	9
женский female	3	10
Локализация опухоли, n: Tumor location, n:		
толстая кишка colon	3	11
прямая кишка rectum	3	8
Синхронное выявление первичной опухоли и метастазов, n Simultaneous detection of the primary tumor and metastases, n	5	0
Предшествующее хирургическое лечение, n: Previous surgical treatment, n:		
паллиативная резекция palliative resection	2	8
радикальная операция radical surgery	1	0
Адьювантная химиотерапия, n Adjuvant chemotherapy, n	0	1
Лучевая терапия, n Radiotherapy, n	0	1

Таблица 3. Проявления болезни у пациентов 2-й группы (n = 19)

Table 3. Disease manifestations in patients from group 2 (n = 19)

Проявление болезни Disease manifestations	Число случаев Number of cases
Метастазы в печень + первичная опухоль Liver metastases + primary tumor	5
Метастазы в печень Liver metastases	2
Метастазы в печень и легкие Liver and lung metastases	2
Метастазы в лимфатические узлы + первичная опухоль Lymph node metastases + primary tumor	1
Метастазы по брюшине + метастазы в лимфатические узлы + первичная опухоль Peritoneal metastases + lymph node metastases + primary tumor	1
Метастазы в печень и яичник Liver and ovarian metastases	1
Множественные метастазы в легкие Multiple lung metastases	1
Первичная опухоль Primary tumor	11
Рецидив Relapse	1

Таблица 4. Время без прогрессирования в 1-й группе пациентов (n = 6)

Table 4. Time without progression in group 1 (n = 6)

Пациент Patient	Время без прогрессирования, мес Time without progression, months	Примечание Comments
1	15,0	—
2	9,5	—
3	7,0	Пациенту выполнена гемигепатэктомия The patient underwent hemihepatectomy
4	6,0	Отмечены поражение правого отдела ободочной кишки, метастазы в печень и легкие The patient had lesions in the right colon, liver and lung metastases
5	6,0	Пациент прекратил лечение по социальным причинам The patient interrupted treatment for social reasons
6	28,0+, 20,0+	После 9 курсов химиотерапии (28 мес) проведено удаление внекишечного рецидива и метастазов в легких, после операции в течение 20 мес без проявлений болезни After 9 courses of chemotherapy (28 months), the patient underwent removal of the extraintestinal tumor and lung metastases. After the surgery, the patient had no manifestations for 20 months

Таблица 5. Побочные эффекты 1-го цикла терапии комбинацией иринотекан + оксалиплатин + фторафур + лейковорин в 1-й группе (n = 6)
Table 5. Side effects of the 1st treatment cycle with a combination of irinotecan + oxaliplatin + fluorouracil + leucovorin in group 1 (n = 6)

Токсичность Toxicity	Степень токсичности, n/% Degree of toxicity, n/%			
	I	II	III	IV
Гематологическая: Hematological:				
нейтропения neutropenia	–	2/33,3	1/16,6	–
тромбоцитопения thrombocytopenia	1/16,6	1/16,6	–	–
анемия anemia	2/33,3	1/16,6	1/16,6	–
Негематологическая: Non-hematological:				
алопеция alopecia	3/50,0	3/50,0	–	–
диарея diarrhea	3/50,0	2/33,3	1/16,6	–
слабость weakness	3/50,0	2/33,3	1/16,6	–
стоматит stomatitis	1/16,6	–	–	–
рвота vomiting	1/16,6	1/16,6	1/16,6	–
тошнота nausea	2/33,3	1/16,6	–	–
повышение уровня трансаминаз elevated transaminases levels	3/50,0	1/16,6	–	–
периферическая полинейропатия peripheral polyneuropathy	4/66,6	2/33,3	–	–

Таблица 6. Побочные эффекты 2-го цикла терапии комбинацией иринотекан + оксалиплатин + фторафур + лейковорин в 1-й группе (n = 6)
Table 6. Side effects of the 2nd treatment cycle with a combination of irinotecan + oxaliplatin + fluorouracil + leucovorin in group 1 (n = 6)

Токсичность Toxicity	Степень токсичности, n/% Degree of toxicity, n/%			
	I	II	III	IV
Гематологическая: Hematological:				
нейтропения neutropenia	7/11,8	13/22,0	6/10,1	–
тромбоцитопения thrombocytopenia	11/18,6	4/6,7	–	–
анемия anemia	26/44,1	4/6,7	1/1,6	–
Негематологическая: Non-hematological:				
алопеция alopecia	50/84,7	2/3,3	–	–
диарея diarrhea	15/25,4	9/15,2	4/6,7	–
слабость weakness	17/28,8	8/13,5	3/5,1	–
стоматит stomatitis	3/5,1	–	–	–
рвота vomiting	11/18,6	5/8,4	1/1,6	–
тошнота nausea	20/33,8	12/20,3	–	–
повышение уровня трансаминаз elevated transaminases levels	9/15,2	2/3,3	–	–
периферическая полинейропатия peripheral polyneuropathy	45/76,2	10/16,9	–	–

Таблица 7. Результаты применения комбинации оксалиплатин + иринотекан + фторафур у пациентов с распространенным колоректальным раком (2-й режим терапии, n = 18)

Table 7. Therapeutic effect of the combination of irinotecan + oxaliplatin + fluorouracil in patients with disseminated colorectal cancer (2nd treatment regimen, n = 18)

Лечебный эффект Therapeutic effect	Число случаев Number of cases
Частичная регрессия Partial regression	8
Длительная (≥6 мес) стабилизация болезни Long-term (≥6 months) disease stabilization	7
Контроль болезни (частичная ремиссия + длительная стабилизация болезни) Disease control (partial remission + long-term disease stabilization)	15

у всех пациентов. Время без прогрессирования в этой группе приведено в табл. 4, характеристики токсичности – в табл. 5 и 6.

Снижение дозы фторафура на 35 % потребовалось у 1 пациента в связи с гастроинтестинальной токсичностью (рвота II–III степени). У 1 больного в связи с малой поверхностью тела доза фторафура при первом

назначении была снижена до 800 мг/сут. Увеличение интервала до 2 нед имело место у 3 пациентов в связи с нейтропенией II и III степени. Тромбоцитопения II степени была причиной увеличения интервала до 1–2 нед у 1 больного.

Результаты терапии во 2-й группе. Лечение с использованием 2-го режима получили 19 пациентов. Всего проведено 80 курсов химиотерапии. Лечебный эффект в настоящее время оценен у 18 пациентов, получивших от 2 до 9 курсов химиотерапии. Предварительные результаты представлены в табл. 7.

У 8 из 18 пациентов отмечен частичный ответ, из них 2 больным были проведены радикальные операции (удаление рецидивной опухоли и лимфатических узлов, удаление первичной опухоли, лимфодиссекция) после 4 и 5 курсов химиотерапии, затем адъювантная химиотерапия. В настоящее время пациенты находятся под наблюдением без признаков заболевания. Одному пациенту удалось провести паллиативное удаление яичника, пораженного метастазом опухоли, с одномоментным закрытием илеостомы. У 8 больных зарегистрирована стабилизация болезни со значительным снижением уровня опухолевых маркеров в крови и уменьшением размеров метастазов в печени и легких. У 2 пациентов прогрессирование болезни проявилось метастазами в кости через 4 и 5 мес лечения, при этом контроль

Таблица 8. Побочные эффекты 1-го цикла терапии комбинацией иринотекан + оксалиплатин + фторафур во 2-й группе (n = 19)

Table 8. Side effects of the 1st treatment cycle with a combination of irinotecan + oxaliplatin + fluorouracil in group 2 (n = 19)

Токсичность Toxicity	Степень токсичности, n/% Degree of toxicity, n/%			
	I	II	III	IV
Гематологическая: Hematological:				
нейтропения neutropenia	6/31,6	3/15,8	2/10,5	1/5,2
тромбоцитопения thrombocytopenia	3/15,8	2/10,5	1/5,2	–
анемия anemia	3/20,1	2/10,5	–	–
Негематологическая: Non-hematological:				
алопеция alopecia	2/10,5	17/89,3	–	–
диарея diarrhea	8/42,1	5/27,7	2/10,5	–
слабость weakness	6/31,6	3/15,8	1/5,2	–
стоматит stomatitis	2/10,5	–	–	–
рвота vomiting	4/21,5	–	–	–
тошнота nausea	9/50,0	3/15,8	1/5,2	1/5,2
повышение уровня трансаминаз elevated transaminases levels	2/10,5	1/5,2	1/5,2	–
периферическая полинейропатия peripheral polyneuropathy	9/50,0	6/31,5	–	–

Таблица 9. Побочные эффекты 2-го цикла терапии комбинацией иринотекан + оксалиплатин + фторафур во 2-й группе (n = 19)
Table 9. Side effects of the 2nd treatment cycle with a combination of irinotecan + oxaliplatin + fluorouracil in group 2 (n = 19)

Токсичность Toxicity	Степень токсичности, n/% Degree of toxicity, n/%			
	I	II	III	IV
Гематологическая: Hematological:				
нейтропения neutropenia	28/32,0	15/18,7	6/7,5	5/6,0
тромбоцитопения thrombocytopenia	14/17,5	6/7,5	1/1,3	—
анемия anemia	20/25,0	3/3,7	—	—
Негематологическая: Non-hematological:				
алопеция alopecia	50/84,7	2/3,3	—	—
диарея diarrhea	19/23,7	13/16,3	7/8,7	—
слабость weakness	17/28,8	8/13,5	3/5,1	—
стоматит stomatitis	2/2,5	—	—	—
рвота vomiting	5/6,2	3/3,7	1/0,9	—
тошнота nausea	16/20,0	10/12,5	2/2,5	1/1,3
повышение уровня трансаминаз elevated transaminases levels	9/11,2	4/5,0	1/1,3	—
периферическая полинейропатия peripheral polyneuropathy	27/33,7	3/3,7	—	—

над болезнью в печени и первичной опухолью сохранялся. У 1 пациента с массивным опухолевым поражением, асцитом, муцинозной аденокарциномой прогрессирование отмечено после 2 курсов химиотерапии.

Лечение продолжают 9 пациентов. Медианы выживаемости до прогрессирования и общей выживаемости не достигнуты.

Характеристики отмеченной токсичности приведены в табл. 8 и 9.

Обсуждение

Существующие трехкомпонентные режимы химиотерапии имеют высокую эффективность и вместе с тем достаточно выраженную токсичность по сравнению с двухкомпонентными режимами. Так, в сравнительном рандомизированном исследовании III фазы, проведенном Gruppo Oncologico Nord Ovest, 244 пациента с метастатическим КРР в 1-й линии терапии получали режим FOLFIRI или FOLFOXIRI. Частичная регрессия опухоли достигалась в группе FOLFOXIRI почти в 2 раза чаще, чем в группе FOLFIRI (53 % против 28 %), в сумме полный и частичный ответ составили 34 и 60 % соответственно ($p = 0,0001$). Контроль над болезнью был высоким в обеих группах — 68 и 81 % соответственно [11]. Интенсивный режим терапии увеличивал и общую выживаемость пациентов: меди-

ана продолжительности жизни составила 22,6 мес против 16,7 мес в контрольной группе ($p = 0,032$). При этом химиотерапия с применением режима FOLFOXIRI сопровождалась увеличением частоты серьезных нежелательных явлений: нейтропении III–IV степени (50 % против 28 %), периферической полинейропатии II–III степени (19 % против 0 %) и диареей III–IV степени (20 % против 12 % в группах FOLFOXIRI и FOLFIRI соответственно). Полученные данные лимитируют применение режима FOLFOXIRI в рутинной клинической практике [11].

По данным E. Vasile и соавт., при сочетании капецитабина с оксалиплатином и иринотеканом (режим XELOXIRI) частота объективных эффектов составила 67 %, однако у 33 % пациентов данный режим терапии сопровождался нейтропенией и диареей III–IV степени [7].

При использовании трехкомпонентного режима у наших пациентов контроль над болезнью составил 91 %, частичный ответ — 45,8 %, при этом с учетом группы пациентов, получившей на момент анализа 2–3 курса терапии, можно предположить, что при дальнейшем использовании режима частичный ответ будет достигнут еще у ряда больных. При этом следует отметить, что массивное и полиорганное опухолевое поражение имелось у большей части пациентов.

Таблица 10. Частота резекций в исследованиях III фазы при исходно неоперабельных метастазах колоректального рака
Table 10. Frequency of resections in phase III studies in patients with initially inoperable metastatic colorectal cancer

Исследование Study	Режим терапии Treatment regimen	Частота объективного ответа, % Frequency of objective responses, %	Частота R ₀ -резекций, % Frequency of R ₀ resections, %
CRYSTAL [12]	FOLFIRI (n = 350)	40	2
	Цетуксимаб + FOLFIRI (n = 316) Cetuximab + FOLFIRI (n = 316)	57	5
OPUS [13]	FOLFOX4 (n = 73)	37	4
	Цетуксимаб + FOLFOX4 (n = 61) Cetuximab + FOLFOX4 (n = 61)	61	12
PRIME [14]	FOLFOX4 (n = 331)	48	7
	Панитумумаб + FOLFOX4 (n = 325) Panitumumab + FOLFOX4 (n = 325)	57	8
NO16966 [15]	FOLFOX4/XELOX (n = 701)	38	5
	Бевацизумаб + FOLFOX4/XELOX (n = 699) Bevacizumab + FOLFOX4/XELOX (n = 699)	38	9

По данным ряда исследований, новые комбинации химиопрепаратов с моноклональными антителами у больных с нерезектабельными метастазами КРР позволили выполнить радикальное хирургическое вмешательство у 2–12 % пациентов (табл. 10).

При использовании режима оксалиплатин + иринотекан + фторафур 4 (16,6 %) пациента были радикально прооперированы, 1 пациенту выполнена циторедуктивная операция. Полученные результаты могут быть сравнимы с достижением резектабельности опухоли при использовании таргетных препаратов.

Побочные эффекты этого режима были менее выраженными и достаточно управляемыми. Нейтропения III–IV степени выявлена в 13,5 % случаев, фебрильная нейтропения зарегистрирована при проведении 2 курсов. Тромбоцитопения II степени отмечена в 7,5 % случаев, III степени – в 1,3 %; у нескольких больных она послужила причиной увеличения

интервала между курсами. Диареи IV степени не было, диарея III степени наблюдалась в 8,7 % случаев. Отмечены тошнота и рвота I–II степени, они купировались дополнительным применением противорвотных препаратов. Меньшую частоту и степень выраженности побочных эффектов режима по сравнению с данными литературы можно объяснить более низкими дозами иринотекана и оксалиплатина, при этом постоянный прием фторафура позволял все же достигать высокой эффективности, сохраняя качество жизни больных на приемлемом уровне.

Выводы

Полученные предварительные данные позволяют предположить, что комбинация оксалиплатина, иринотекана и фторафура является эффективной, безопасной и удобной для амбулаторного применения схемой химиотерапии 1-й линии при распространенном КРР.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Jemal A., Bray F., Center M.M. et al. Global cancer statistics. *Cancer J Clin* 2011; 61(2):69–90. PMID: 21296855. DOI: 10.3322/caac.20107.
- Grundmann R.T., Hermanek P., Merkel S. Diagnosis and treatment of colorectal liver metastases. *Zentralbl Chir* 2008;133(3):267–84. PMID: 18563694. DOI: 10.1055/s-2008-1076796.
- Hopt U.T., Drogitz O., Neeff H. Timing of resection in patients with colorectal carcinoma and synchronous liver metastases. *Zentralbl Chir* 2009;134(5):425–9. PMID: 19757342. DOI: 10.1055/s-0029-1224612.
- Kanas G.P., Taylor A., Primrose J.N. et al. Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. *Clin Epidemiol* 2012;4:283–301. PMID: 23152705. DOI: 10.2147/CLEP.S34285.
- Pawlik T.M., Choti M.A. Surgical therapy for colorectal metastases to the liver. *J Gastrointest Surg* 2007;11(8):1057–77. PMID: 17530336. DOI: 10.1007/s11605-006-0061-3.

6. Masi G., Loupakis F., Pollina L. et al. Long-term outcome of initially unresectable metastatic colorectal cancer patients treated with 5-fluorouracil/leucovorin, oxaliplatin and irinotecan (FOLFOXIRI) followed by radical surgery of metastases. *Ann Surg* 2009;249(3):420–5. PMID: 19247029. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31819a0486.
7. Vășile E., Masi G., Fornaro L. et al. A multicenter phase II study of the combination of oxaliplatin, irinotecan and capecitabine in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2009;100(11):1720–4. PMID: 19436300. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605075.
8. Ychou M., Viret F., Kramar A. et al. Tritherapy with 5-fluorouracil/leucovorin, irinotecan and oxaliplatin (FOLFIRINOX): a phase II study in colorectal cancer patients with non-resectable liver metastases. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008;62(2):195–201. PMID: 17901955. DOI: 10.1007/s00280-007-0588-3.
9. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx.
10. Grothey A., Sargent D., Goldberg R.M., Schmoll H.J. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of 5-fluorouracil/leucovorin, irinotecan and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol* 2004;22(7):1209–14. PMID: 15051767. DOI: 10.1200/JCO.2004.11.037.
11. Falcone A., Ricci S., Brunetti I. et al. Phase III trial of infusional 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and irinotecan (FOLFOXIRI) compared to infusional 5-fluorouracil, leucovorin and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 2007;25(13):1670–6. PMID: 17470860. DOI: 10.1200/JCO.2006.09.0928.
12. Van Cutsem E., Lang I., Folprecht G. et al. Cetuximab plus FOLFIRI in the treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): the influence of KRAS and BRAF biomarkers on outcome: updated data from the CRYSTAL trial. *J Clin Oncol* 2010;281:4000.
13. Bokemeyer C., Bondarenko I., Makhson A. et al. Fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(5):663–71. PMID: 19114683. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.8397.
14. Douillard J.Y., Siena S., Cassidy J. et al. Randomized phase III trial of panitumumab with infusional 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol* 2010;28(31):4697–705. PMID: 20921465. DOI: 10.1200/JCO.2009.27.4860.
15. Tyagi P., Grothey A. Commentary on a phase III trial of bevacizumab plus XELOX or FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NO16966 trial. *Clin Colorectal Cancer* 2006;6(4):261–4. PMID: 17241510. DOI: 10.3816/CCC.2006.n.044.

Профилактика синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке при правосторонней гемиколэктомии по поводу рака

В.Л. Мартынов, А.Г. Семенов, В.Н. Рулёв, А.А. Тулупов, В.А. Курилов

ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 12 Сормовского района г. Нижнего Новгорода»;
Россия, 603003 Нижний Новгород, ул. Павла Мочалова, 8

Контакты: Владимир Леонидович Мартынов hirurgia12@mail.ru

Введение. Одна из причин синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке — удаление баугиниевой заслонки при правосторонней гемиколэктомии как в плановом, так и в экстренном порядке, что требует не только восстановления непрерывности кишечной трубки, но и восполнения утраченной функции илеоцекального клапанного аппарата.

Цель исследования — разработать безопасные, эффективные и общедоступные арефлюксные тонко-толстокишечные анастомозы для применения в плановой (первичный анастомоз) и экстренной (отсроченный компрессионный анастомоз) хирургии.

Материалы и методы. Предложены новые способы формирования арефлюксных тонко-толстокишечных анастомозов в условиях экстренной и плановой хирургии для профилактики развития СИБР в тонкой кишке. Эффективность анастомозов подтверждена проведением водородного дыхательного теста.

Результаты. Правосторонняя гемиколэктомия у 20 пациентов с первичным анастомозом без арефлюксной конструкции в 60 % случаев привела к развитию СИБР в тонкой кишке, в то время как у 19 пациентов с разработанной арефлюксной конструкцией риск развития СИБР понизился до 16 %. При формировании отсроченного арефлюксного компрессионного тонко-толстокишечного анастомоза по авторской методике СИБР не развился у 72 % пациентов.

Выводы. Баугиниева заслонка — важная структура человеческого организма, арефлюксную функцию которой необходимо моделировать при выполнении правосторонней гемиколэктомии.

Ключевые слова: правосторонняя гемиколэктомия, тонко-толстокишечный анастомоз, синдром избыточного бактериального роста

DOI: 10.17650/2220-3478-2017-7-4-54-63

Prevention of small intestine bacterial overgrowth syndrome after right hemicolectomy for colon cancer

V.L. Martynov, A.G. Semenov, V.N. Rulyov, A.A. Tulupov, V.A. Kurilov

City Clinical Hospital No. 12 of the Sormovo District, Nizhny Novgorod; 8 Pavla Mochalova St., Nizhny Novgorod 603003, Russia

Background. One of the reasons of the small intestinal bacterial overgrowth syndrome (SIBOS) is excision of a bauginiev valve at a right-sided hemicolectomy both in planned and in the emergency order that demands not only restoration of continuity of an intestinal tube, but also a restore of the lost function of the ileocecal valvular system.

Objective: to develop safe, effective and generally available areflux thin-colonic anastomoses for use in planned (primary anastomosis) and emergency (delayed compression anastomosis) surgery.

Materials and methods. New ways of formation the areflux thin-colonic anastomoses in the conditions of the emergency and planned surgery for prophylaxis of development of the SIBOS in a small intestine are suggested. The efficacy of the anastomoses is confirmed by the hydrogen breathing test.

Results. A right-sided hemicolectomy at 20 patients with primary anastomosis without areflux structure resulted in 60 % of cases to development of SIBOS in a small intestine, at 19 patients with primary anastomosis with formation of the areflux structure reduced risk of development of the SIBOS to 16 %. When forming of the delayed areflux compression thin-colonic anastomosis by the author's technique the SIBOS did not develop at 72 % of patients.

Conclusions. Bauginiev valve is an important structure of the human body, whose areflux function must be modeled when right-sided hemicolectomy is performed.

Key words: right-sided hemicolectomy, thin-colonic anastomosis, small intestinal bacterial overgrowth syndrome

Введение

При выполнении правосторонней гемиколэктомии происходит удаление арефлюксного аппарата (баугиниевой заслонки) илеоцекального перехода,

играющего основную роль в предотвращении толстокишечного рефлюкса и развития ряда патологических состояний, в том числе синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке [1–4].

Действительная распространенность СИБР на сегодняшний день неизвестна [2]. Практикующему врачу данный синдром для понимания труднодоступен [1]. Одно из ведущих звеньев патогенеза при СИБР – преждевременная деконъюгация первичных желчных кислот [5, 6]. Деконъюгированные желчные кислоты обладают детергентными свойствами и потому способны повреждать эпителиальный слой слизистой оболочки тонкого кишечника [7], вплоть до полной атрофии микроворсинок [7], что приводит к нарушению мембранного пищеварения, креаторее, амилорее и стеаторее, нарастающему гиповитаминозу [7, 8], усугублению диарейного синдрома [4, 5, 8]. Фактически данное патологическое состояние плохо диагностируемо ввиду низкой специфичности его симптомов, которые клиницисты часто относят к основному производящему СИБР заболеванию [9]. Одна из причин СИБР – ретроградная колонизация тонкого кишечника из нижележащих отделов желудочно-кишечного тракта в результате удаления баугиниевой заслонки при правосторонней гемиколэктомии как в плановом, так и в экстренном порядке [10, 11]. В настоящее время регистрируется тенденция адаптации межкишечного анастомоза под условия экстренной хирургии [12], но противопоказания к формированию первичного межкишечного анастомоза четко не определены, хирург ориентируется лишь на свой опыт без объективного доказательства. На наш взгляд, ориентиром в данном случае должна быть степень изменения внутрибрюшного давления. Так, интраабдоминальная гипертензия II, III и IV степени в пред- и послеоперационном периодах вызывает нарушение микроциркуляции в кишечной стенке на 20, 40 и 50 % от нормы соответственно, снижение перфузионного давления – на 30–40 % [13, 14].

Цель исследования – разработать безопасные, эффективные и общедоступные арефлюксные тонко-толстокишечные анастомозы для применения в плановой (первичный анастомоз) и экстренной (отсроченный компрессионный анастомоз) хирургии.

Материалы и методы

Для сравнения профилактики СИБР использовали 3 способа формирования тонко-толстокишечного соустья, выполненные в условиях плановой и экстренной хирургии: бок-в-бок двухрядным швом без арефлюксной конструкции, конец-в-бок с формированием арефлюксного механизма, отсроченный межкишечный компрессионный анастомоз (ОМКА) с арефлюксной конструкцией. Показания к формированию ОМКА при экстренных операциях основывались на значениях внутрибрюшного давления пациента, а именно интраабдоминальной гипертензии II–IV степени. Степень интраабдоминальной гипертензии определяли путем измерения давления внутри мочевого пузыря, что в настоящее время является методом выбора.

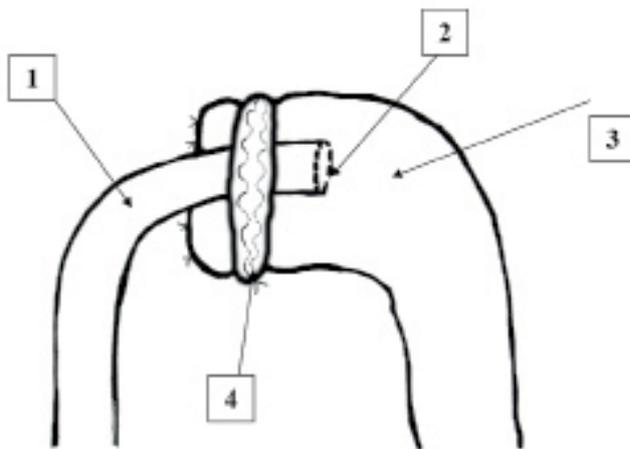


Рис. 1. Схема формирования арефлюксного тонко-толстокишечного анастомоза: 1 – подвздошная кишка; 2 – поперечный анастомоз; 3 – толстая кишка; 4 – арефлюксная конструкция

Fig. 1. Scheme of the non-reflux small-to-large intestinal anastomosis: 1 – ileum; 2 – transverse anastomosis; 3 – colon; 4 – non-reflux construction

Формирование первичного арефлюксного лигатурного тонко-толстокишечного анастомоза как профилактика СИБР при плановой правосторонней гемиколэктомии [15].

После завершения правосторонней гемиколэктомии в поперечном направлении изоперистальтически накладывается тонко-толстокишечный анастомоз «конец-в-бок»; из свободного участка большого сальника с пропущенной через него нерассасывающейся лигатурой выкраивается имплантат длиной до 200 мм и шириной до 10–12 мм, который проводится со стороны брыжеечных краев анастомозируемых участков тонкой и толстой кишки на 3–4 см проксимальнее сформированного анастомоза. Путем связывания концов лигатуры имплантата вокруг анастомозируемых участков тонкой и толстой кишки формируется кольцо, длина окружности которого равна диаметру толстой кишки (рис. 1).

При повышении внутриполостного давления в культе ободочной кишки до и выше внутриполостного давления в подвздошной кишке толстая кишка сдавливает подвздошную на каркасе, функцию которого выполняет кольцо из созданного имплантата, и содержимое толстой кишки в тонкую кишку не поступает (рис. 2). Если же давление в просвете ободочной кишки меньше давления в подвздошной кишке, последняя не сдавливается и ее содержимое поступает в толстый кишечник (рис. 3). В результате моделируется работающая в автономном режиме конструкция, обеспечивающая арефлюксную функцию зоны тонко-толстокишечного анастомоза и профилактику СИБР в тонком кишечнике. При проведении реконструктивного вмешательства с целью придания арефлюксных свойств сформированному в предыдущей операции тонко-толстокишечному анастомозу операцию начинают с лапаротомии, а затем формируют кольцевую конструкцию (рис. 4).

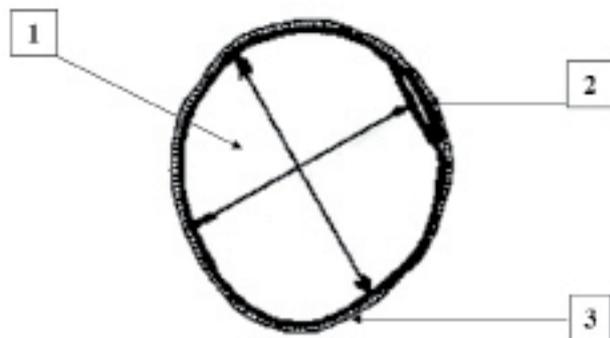


Рис. 2. Схема работы арефлюксной конструкции: давление в просвете культи ободочной кишки (1) выше давления в просвете тонкой кишки (2), которая сдавлена ободочной кишкой на каркасе из имплантата (3)

Fig. 2. Functioning of the non-reflux construction: pressure in the lumen of the colon stump (1) is higher than that in the lumen of the small intestine (2), which is compressed by the colon on the frame of the implant (3)

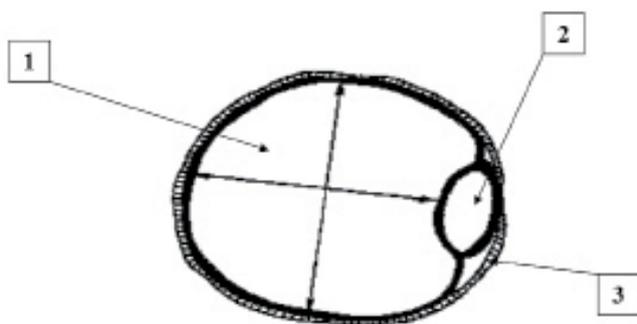


Рис. 3. Схема работы арефлюксной конструкции: давление в просвете ободочной кишки (1) меньше давления в подвздошной кишке (2), за счет этого последняя не сдавливается на каркасе (3) и ее содержимое поступает в толстую кишку

Fig. 3. Functioning of the non-reflux construction: pressure in the lumen of the colon (1) is lower than that in the ileum (2); therefore, the ileum is not compressed on the frame (3) and its content enters the large intestine

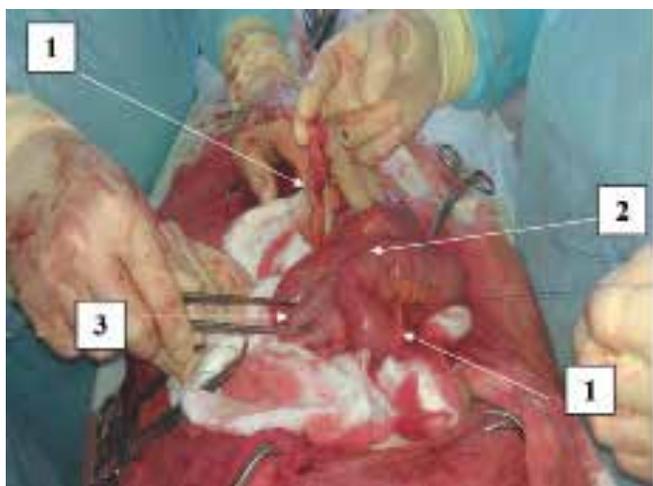


Рис. 4. Формирование арефлюксной конструкции: 1 – арефлюксное устройство; 2 – участок подвздошной кишки, участвующий в создании анастомоза; 3 – культя ободочной кишки

Fig. 4. Creating the non-reflux construction: 1 – non-reflux device; 2 – ileal segment involved in the anastomosis formation; 3 – colon stump

При перитоните, кишечной непроходимости формирование первичного анастомоза опасно, велика вероятность его несостоятельности и летальных осложнений.

Аппаратное формирование ОМКА в арефлюксном варианте для профилактики СИБР при экстренной правосторонней гемиколэктомии [16]. Нами разработано и сконструировано устройство, представляющее собой зажим Федорова, на браншах которого параллельно друг другу размещены 2 иглы диаметром 2,5 мм, длиной 50 мм. На иглы надевают трубочки-насадки из медицинской стали длиной, равной длине иглы минус длина «заточки» иглы, и диаметром 2,6 мм. Насадки состоят из 2 частей разного размера (например, 10 и 40 мм, 25 и 25 мм, 20 и 30 мм (рис. 5, 6)), длина большей определяет длину анастомоза.

Работа устройства заключается в следующем: выбирают трубочки-насадки в зависимости от длины формируемого анастомоза и расстояния от места прокола, надевают их на иглы (сначала меньшую часть, затем большую). Резецируют пораженный участок кишки, дистальный конец кишки наглухо ушивают, затем,

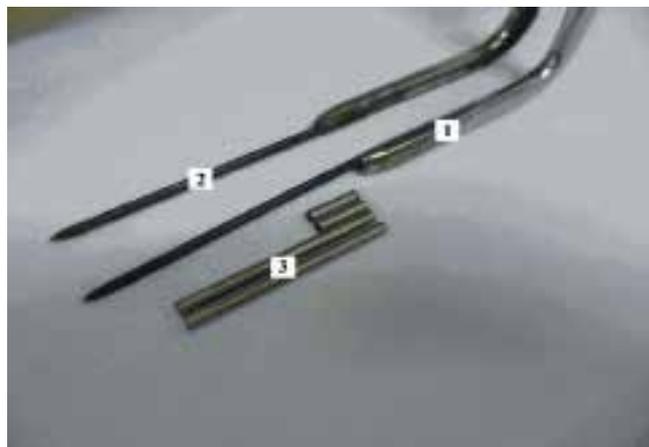


Рис. 5. Общий вид арефлюксного устройства: 1 – бранши зажима Федорова; 2 – иглы; 3 – трубочки-насадки

Fig. 5. Non-reflux device: 1 – jaws of the Fedorov's clamp; 2 – needles; 3 – tube caps

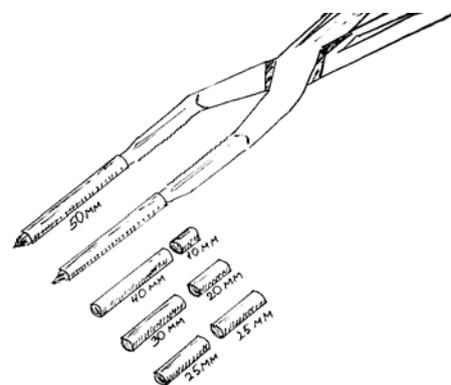


Рис. 6. Наборы различных по длине трубочек-насадок
Fig. 6. Sets of tube caps of various length

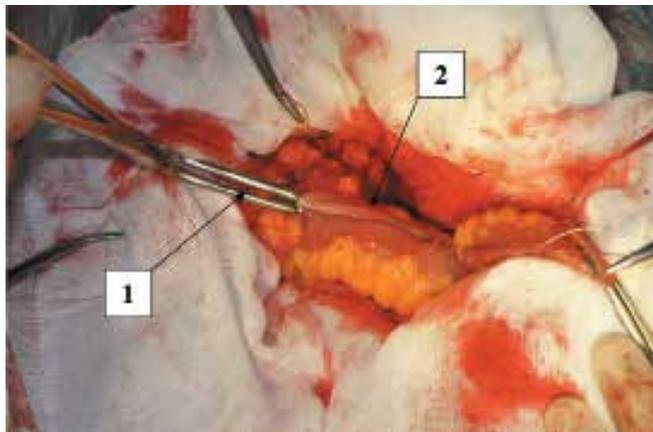


Рис. 7. Бранши арефлюксного устройства (1) максимально сближены, фиксированы, максимально сжимают стенки соединяемых кишок (2)

Fig. 7. Jaws of the non-reflux device (1) are brought together as close as possible, fixed, and compress the walls of the connected intestines (2)

отступив от него 10–12 см, серо-серозными швами изоперистальтически сшивают участки тонкой и толстой кишки на протяжении около 10 см, оставив ниже соединения не сшитый участок длиной 15 см с целью последующего выведения его на стому. Отступая от линии швов на 1 см, на противобрыжеечных краях 2 участков кишки через 2 прокола в просвет отделов кишок вводят иглы устройства с трубками-насадками. Бранши устройства максимально сближают и фиксируют в таком положении (рис. 7). Иглу с лигатурами № 5 через стенки кишки проводят под большими частями трубочек-насадок в 3 местах (по центру и по краям). Поверх серозной оболочки в месте соприкосновения кишечных петель укладывают нерассасывающуюся нить, над которой затем плотно связывают концы лигатур № 5, что обуславливает дальнейшее постоянное сдавление тканей стенок 2 отделов сшитых кишок между трубками-насадками (рис. 8). Уложенную вдоль

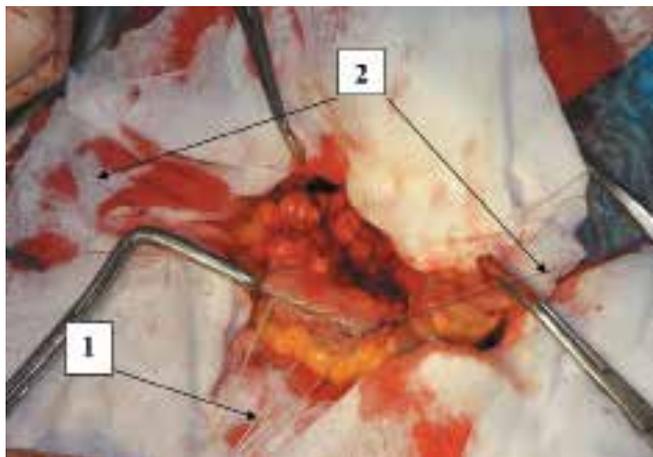


Рис. 8. Три лигатуры удерживают трубочки (1), сдавливающие ткани стенки кишки; одна лигатура (2) — для удержания трубочек в просвете кишки

Fig. 8. Three ligatures fix the tubes (1) that compress the intestinal wall tissue; one ligature (2) fixes the tubes in the intestinal lumen

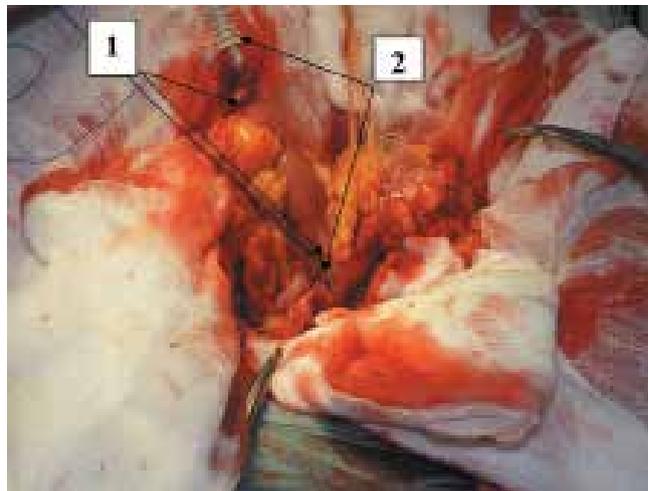


Рис. 9. Через просвет и стенку тонкой кишки (1), идущей на стому, проведена игла (2)

Fig. 9. A needle (2) is passed through the lumen and the wall of the small intestine (1), going to the stoma

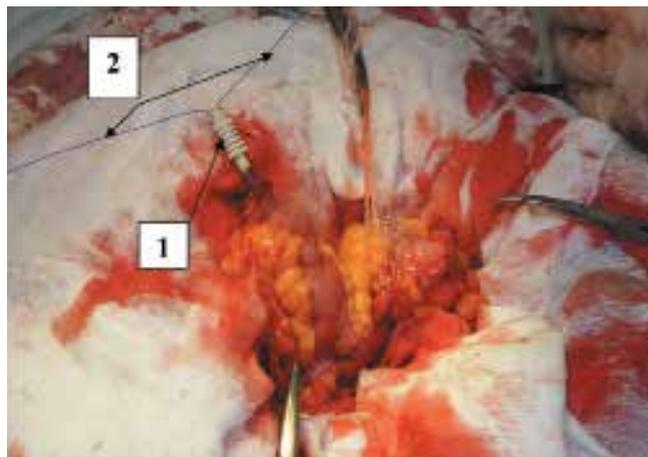


Рис. 10. Через просвет иглы (1) проведены концы лигатуры (2), удерживающей трубчатую металлическую конструкцию

Fig. 10. Ends of the ligatures (2), fixing the tubular metal structure, are passed through the lumen of the needle (1)

линии анастомоза лигатуру складывают, ориентируя ее концы к тонкокишечной стоме, и проводят через иглу, введенную через просвет и стенку тонкой кишки, идущую на стому (рис. 9, 10). Затем иглу удаляют. Необходимая арефлюксность ОМКА достигается образованием кольца вокруг анастомозируемых кишок на 3–4 см выше ОМКА из свободного участка большого сальника с проведенной через него нерассасывающейся лигатурой, как в случае выполнения первичного арефлюксного тонко-толстокишечного анастомоза при первичной операции или при закрытии илеостомы (рис. 11). Лигатуру, удерживающую трубчатую металлическую конструкцию, фиксируют на марлевом шарике (рис. 12). Иглы с оставшимися на них малыми частями трубочек-насадок выводят из просвета кишок, оставляя в нем большую часть трубочек-насадок. Места проколов ушивают Z-образными швами, локализуя их за линией

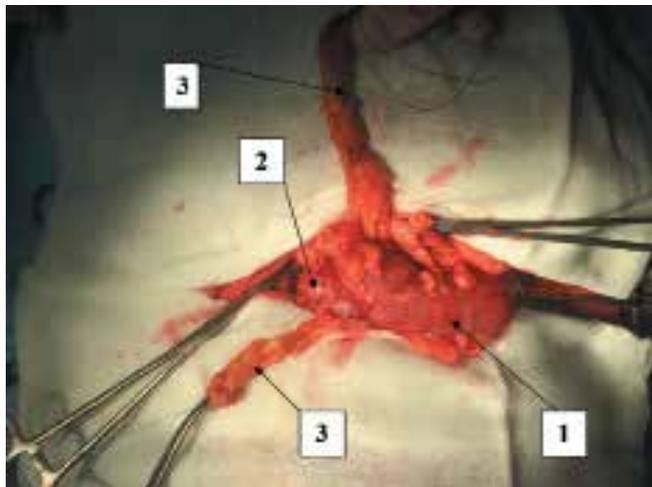


Рис. 11. Этап формирования арефлюксного каркаса: 1 – культия ободочной кишки; 2 – ушитая культия подвздошной кишки, участвующая в создании анастомоза; 3 – арефлюксное устройство подведено выше тонко-толстокишечного анастомоза

Fig. 11. Stage of non-reflux frame formation: 1 – colon stump; 2 – sutured stump of the ileum involved in the anastomosis formation; 3 – non-reflux device is placed above the small-to-large intestinal anastomosis

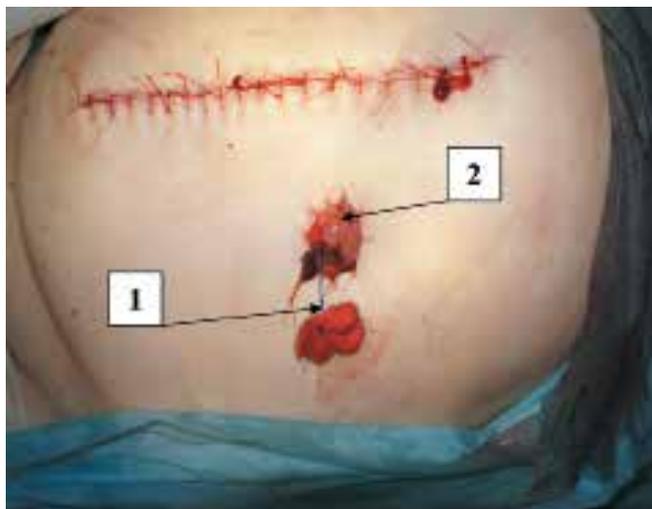


Рис. 12. Лигатура (1), удерживающая трубчатую металлическую конструкцию и выведенная через илеостому (2), фиксирована на марлевом шарике

Fig. 12. Ligature (1), fixing the tubular metal construction, is brought out through the ileostoma (2) and fixed on the gauze ball

анастомоза. Накладывают 2-й ряд серо-серозных швов. Тонкую кишку выводят на стому. Через 8–11 сут по линии компрессии наступает некрогизация тканей кишечных стенок и связанные между собой большие части трубочек-насадок выводят за лигатуру через стому наружу.

Более рационален заводской вариант изготовления аппарата (рис. 13).

Через 10–12 мес после операции пациенты прошли контрольное обследование. Для оценки эффективности арефлюксных анастомозов пациентам выполняли ирригоскопию. Следует отметить, что в данном



Рис. 13. Заводской вариант аппарата для формирования отсроченного межкишечного компрессионного анастомоза

Fig. 13. Original version of the device for delayed compression enteroenteroanastomosis

случае крайне важным является повторное рентгеновское исследование после опорожнения кишечника, так как во время дефекации в кишке создается максимальное давление, что сопровождается забросом рентгеноконтрастного вещества в подвздошную кишку при отсутствии адекватного арефлюксного аппарата.

Для обнаружения СИБР в тонкой кишке применяли непрямые методы диагностики: определение индикана в моче по методике Обермейера и водородный дыхательный тест (ВДТ) с лактулозной нагрузкой, который проводили с помощью аппарата Gastrolyser (Bedfont, Великобритания). Указанные контрольные исследования проводили за 1 мес до выполнения ирригоскопии либо спустя 1 мес после нее. Пациенты не получали антибиотикотерапию и не проводили курс диетотерапии в течение минимум 1 мес до исследования, чтобы указанные условия не могли повлиять на биоценоз тонкой кишки.

Статистическую обработку результатов исследований проводили с использованием точного критерия Фишера.

Результаты

В исследование были включены 64 пациента, подвергнутые правосторонней гемиколэктомии по поводу рака правой половины ободочной кишки. Пациенты были разделены на 3 группы. Критерием включения в 1-ю группу ($n = 19$) было формирование первичного арефлюксного тонко-толстокишечного анастомоза по разработанным способам, критерием включения во 2-ю группу ($n = 25$) – формирование ОМКА в арефлюксном варианте с выведением илеостомы, когда выполнение первичного тонко-толстокишечного анастомоза было опасным из-за большого риска его несостоятельности при интраабдоминальной гипертензии II–IV степени, критерием включения в 3-ю группу

($n = 20$) – формирование тонко-толстокишечного анастомоза «бок-в-бок» без формирования арефлюксной конструкции. Характеристики групп пациентов суммированы в табл. 1.

После операции восстановление функций желудочно-кишечного тракта отмечено во всех группах на 3–5-е сутки (медиана – 4 сут).

Ретроспективный анализ хирургических осложнений, возникающих после правосторонней гемиколэктомии, проведен (табл. 2) согласно классификации Clavien–Dindo (The Clavien–Dindo Classification of Surgical Complications, 2009). В 1-й группе к осложнениям I степени отнесены 2 случая раневой инфекции, к осложнениям II степени – 2 случая илеофemorального тромбоза (не потребовавших оперативного лечения), других осложнений не отмечено. Во 2-й группе к осложнениям I степени отнесены 2 случая раневой инфекции, к осложнениям II степени – 2 случая гемотрансфузий, к осложнениям III степени – 4 случая (из них к осложнениям степени IIIa – 2 случая,

потребовавшие для раскрытия анастомоза дополнительных манипуляций в виде насильственного пальцевого воздействия на металлические конструкции и область анастомоза через стому; к осложнениям степени IIIb – 2 случая, потребовавшие проведения реконструктивных операций для раскрытия анастомоза), к осложнениям IV степени (а именно IVb) – 1 случай (полиорганная недостаточность как следствие дооперационного разлитого перитонита на почве толстокишечной непроходимости, явившаяся причиной смерти на 5-е сутки после операции до раскрытия анастомоза (осложнение V степени). В 3-й группе к осложнениям I степени отнесены 2 случая раневой инфекции, к осложнениям II степени – 2 случая гемотрансфузий, к осложнениям III степени (а именно IIIb) – 2 случая несостоятельности анастомоза, потребовавшей экстренной операции, что сопровождалась почечной недостаточностью (осложнение степени IVa).

Критериями раскрытия анастомоза являлись возможность дефекации через прямую кишку

Таблица 1. Характеристики исследуемых групп пациентов

Table 1. Characteristics of the investigated groups of patients

Показатель Parameter	Первичный арефлюксный тонко-толстокишечный анастомоз ($n = 19$) Primary non-reflux small-to-large intestinal anastomosis ($n = 19$)		Отсроченный межкишечный компрессионный анастомоз ($n = 25$) Delayed compression enteroenteroanastomosis ($n = 25$)		Первичный тонко-толстокишечный анастомоз без арефлюксной конструкции ($n = 20$) Primary small-to-large intestinal anastomosis without a non-reflux construction ($n = 20$)	
	Планируемые вмешательства ($n = 12$) Planned operations ($n = 12$)	Экстренные вмешательства ($n = 7$) Emergency operations ($n = 7$)	Планируемые вмешательства ($n = 2$) Planned operations ($n = 2$)	Экстренные вмешательства ($n = 23$) Emergency operations ($n = 23$)	Планируемые вмешательства ($n = 6$) Planned operations ($n = 6$)	Экстренные вмешательства ($n = 14$) Emergency operations ($n = 14$)
Медиана возраста, лет Age median, years	69	70	69	73	72	72
Медиана числа сопутствующих заболеваний, n Median number of comorbidities, n	2	2	3	3	3	3
Степень интраабдоминальной гипертензии до операции, n : Grade of intra-abdominal hypertension prior to surgery, n :						
I	12	7	0	0	6	14
II	0	0	2	11	0	0
III	0	0	0	12	0	0
IV	0	0	0	0	0	0
Тяжесть состояния в баллах по шкале SAPS II*, n : Disease severity in points according to the SAPS II* scale, n :						
<10	0	7	0	0	0	0
10–29	0	0	0	11	0	7
30–49	0	0	0	8	0	7
50–69	0	0	0	6	0	0

*SAPS II (Simplified Acute Physiology Score II) – упрощенная шкала оценки физиологических расстройств.



Рис. 14. Ирригограмма: рентгеноконтрастное вещество, введенное через илеостому, попадает в толстую кишку (1) – анастомоз раскрыт
Fig. 14. Irrigography image: radiopaque substance, introduced through the ileostoma, enters the colon (1) – anastomosis is opened

и появление рентгеноконтрастного вещества в толстой кишке при его введении через катетер в илеостому (рис. 14). Срок раскрытия анастомоза после операции составлял от 11 до 15 сут (медиана – 12 сут). Несостоятельности наложенных компрессионных анастомозов не наблюдалось. В 4 случаях после раскрытия анастомоза закрытие колостомы было выполнено при первичной госпитализации без выписки пациентов из стационара. В остальных случаях после раскрытия анастомоза и выписки пациента закрытие колостомы выполнялось при повторной госпитализации.

Контрольное обследование проведено через 10–12 мес после оперативного вмешательства.



Рис. 15. Ирригограмма: арефлюксная конструкция не создана, рентгеноконтрастное вещество (1) свободно поступает в тонкую кишку
Fig. 15. Irrigography image: the non-reflux construction is not yet formed, the radiopaque substance (1) easily enters the small intestine

Ирригоскопия. У 20 пациентов, которым был сформирован первичный анастомоз без создания арефлюксной конструкции, рентгеноконтрастное вещество свободно поступало в тонкую кишку (рис. 15). Из 19 пациентов, которым был сформирован первичный арефлюксный тонко-толстокишечный анастомоз, у 15 пациентов рентгеноконтрастное вещество не поступало в тонкую кишку (рис. 16) и у 4 пациентов в тонкой кишке определялись его следы (рис. 17). Индекс Фишера составил 0,01488.

Исследование СИБР путем проведения ВДТ. Из 20 пациентов, у которых гемиколэктомия была

Таблица 2. Частота послеоперационных осложнений в исследуемых группах, n
Table 2. Frequency of postoperative complications in the groups, n

Степень осложнений по классификации Clavien–Dindo Severity of postoperative complications according to the Clavien–Dindo classification	Первичный арефлюксный тонко-толстокишечный анастомоз (n = 19) Primary non-reflux small-to-large intestinal anastomosis (n = 19)	Отсроченный межкишечный компрессионный анастомоз (n = 25) Delayed compression enteroenteroanastomosis (n = 25)	Первичный тонко-толстокишечный анастомоз без арефлюксной конструкции (n = 20) Primary small-to-large intestinal anastomosis without a non-reflux construction (n = 20)
I	2	2	2
II	2	3	2
III	–	4	–
IIIa	–	2	–
IIIb	–	2	2
IV	–	–	–
IVa	–	–	2
IVb	–	1	–
V	–	1	–



Рис. 16. Ирригограмма: при создании арефлюксной конструкции рентгеноконтрастное вещество в тонкую кишку не поступает

Fig. 16. Irrigography image: the radiopaque substance does not enter the small intestine during the formation of the non-reflux construction



Рис. 17. Ирригограмма: следы рентгеноконтрастного вещества в тонкой кишке (1)

Fig. 17. Irrigography image: traces of radiopaque substance in the small intestine (1)

выполнена без арефлюксной конструкции, у 12 ВДТ выявил СИБР (I степени – у 2, II степени – у 2, III степени – у 8). Из 19 пациентов, которым был сформирован первичный арефлюксный тонко-толстокишечный анастомоз, ВДТ определил СИБР у 3, причем I степени. Индекс Фишера составил 0,00791.

Исследование СИБР путем определения индикана в моче. Из 20 пациентов, у которых гемиколэктомия была выполнена без арефлюксной конструкции, качественная реакция мочи на индикан оказалась положительной у 10, а из 19 пациентов, которым был сформирован первичный арефлюксный тонко-толстокишечный анастомоз, – у 3. Индекс Фишера составил 0,04074.

Первые результаты аппаратного формирования ОМКА в арефлюксном варианте для профилактики

СИБР при экстренной правосторонней гемиколэктомии. При ирригоскопии заброс рентгеноконтрастного вещества в тонкую кишку не выявлен у 21 пациента, у 4 пациентов в тонкой кишке определялись его следы. Из 25 пациентов с формированием арефлюксной конструкции при ОМКА у 7 ВДТ выявил СИБР (I степени – у 5, II степени – у 2). Положительная реакция мочи на индикан определена у 1 пациента.

Обсуждение

Около 20 лет назад в отечественной литературе появилось понятие СИБР, а вслед за ним – ряд работ на эту тему, но в основном терапевтического направления. Одной из причин СИБР все авторы единогласно называют несостоятельность баугиниевой заслонки, ее удаление после правосторонней гемиколэктомии [1, 2, 4, 5]. Хирургической коррекции СИБР посвящены лишь единичные работы, а практическая медицина на данную проблему внимания не обращает [17].

Одним из возможных способов профилактики СИБР после проведения правосторонней гемиколэктомии является создание арефлюксных тонко-толстокишечных анастомозов, что связано не только с восстановлением непрерывности кишечной трубки, но и с восполнением утраченной запирающей функции илеоцекального клапанного аппарата [17, 18]. На практике же до настоящего времени наиболее часто применяются традиционные конце-концевые, продольные боковые и конце-боковые тонко-толстокишечные анастомозы, при которых средняя частота несостоятельности анастомоза, сформированного ручным узловым швом, составляет 2,6–8,4 %, а послеоперационная летальность – 2,9–7,1 % [19, 20]. Лишь отдельные авторы предлагают формировать тонко-толстокишечные анастомозы, обладающие клапанными свойствами [17, 18]. Таким образом, разработка инновационных способов формирования тонко-толстокишечных анастомозов, обладающих арефлюксными свойствами, остается актуальной и приоритетной проблемой [21]. В настоящее время есть как сторонники, так и противники выполнения первичного межкишечного анастомоза в условиях экстренной хирургии [12, 22, 23], в плановой же хирургии все специалисты формируют первичный тонко-толстокишечный анастомоз.

Применение ОМКА в условиях кишечной непроходимости сокращает частоту ранних послеоперационных осложнений до 4,5 % [24] и сопровождается минимальными воспалительными проявлениями, выступая альтернативой двухэтапной хирургической тактике [25–27]. Однако сложность обработки и производства изделий из никелида титана значительно увеличивает стоимость конструкций из него [27, 28] и делает их сравнительно труднодоступными.

Для принятия решения о формировании первичного анастомоза, на наш взгляд, необходимо

ориентироваться на значения внутрибрюшного давления, влияющего на микроциркуляцию в кишечной стенке. Убедительны исследования, показывающие, что интраабдоминальная гипертензия II, III и IV степени в пред- и послеоперационном периодах вызывает нарушение микроциркуляции в кишечной стенке на 20, 40 и 50 % от нормы соответственно, снижение перфузионного давления – на 30–40 % [13, 14]. Эти данные и заставили нас отказаться от формирования первичного анастомоза после правосторонней гемиколэктомии в условиях интраабдоминальной гипертензии II–IV степени. Хотя на потерю запирающего аппарата илеоцекального перехода практическая медицина внимания не обращает, на деле такая потеря влечет за собой развитие СИБР в тонкой кишке со всеми патологическими последствиями [17]. Нами разработаны безопасные и общедоступные способы формирования арефлюксной конструкции при формировании

первичного и отсроченного тонко-толстокишечных анастомозов [17]. Проведение ВДТ, определение индикана в моче доказывают эффективность предложенных методик для снижения риска развития СИБР в тонкой кишке до 16 %, в то время как частота его развития после анастомоза без арефлюксной функции составляет 60 %. Методика формирования ОМКА позволила избежать сложных реконструктивно-восстановительных операций у 95 % пациентов, ограничившись лишь закрытием илеостом, и исключить развитие СИБР в тонкой кишке в 72 % случаев.

Выводы

Вышеизложенное позволяет нам сделать вывод о том, что баугиниева заслонка – важная структура человеческого организма, арефлюксную функцию которой необходимо моделировать при выполнении правосторонней гемиколэктомии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

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

1. Кучерявый Ю.А., Черемушкин С.В., Маевская Е.А., Сутугина Е.А. Взаимосвязь синдромов раздраженного кишечника и избыточного бактериального роста: есть ли она? Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2014;2:5–14. [Kucheryavyy Yu.A., Cheremushkin S.V., Maevskaya E.A., Sutugina E.A. Correlation between the irritable bowel syndrome and bacterial overgrowth: does it exist? Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology 2014;2:5–14. (In Russ.)].
2. Маевская Е.А., Черемушкин С.В., Кривобородова Н.А., Кучерявый Ю.А. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке: от последних научных данных к рутинной практике. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии 2013;5:30–41. [Maevskaya E.A., Cheremushkin S.V., Krivoborodova N.A., Kucheryavyy Yu.A. Small intestine bacterial overgrowth syndrome: from recent research data to routine practice. Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii = Clinical Outlooks of Gastroenterology and Hepatology 2013;5:30–41. (In Russ.)].
3. Vanner S. The small intestinal bacterial overgrowth – irritable bowel syndrome hypothesis: implications for treatment. Gut 2008;57(9):1315–21. DOI: 10.1136/gut.2007.133629.
4. Ардатская М.Д. Синдром избыточного бактериального роста: учебное пособие. М.: Форте Принт, 2011. 56 с. [Ardatkaya M.D. Bacterial overgrowth syndrome: a tutorial. Moscow: Forte Print, 2011. 56 p. (In Russ.)].
5. Мечетина Т.А. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке после холецистэктомии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2011. 134 с. [Mechetina T.A. Small bowel bacterial overgrowth syndrome after cholecystectomy. Summary of thesis ... of candidate of medical sciences. Moscow, 2011. 134 p. (In Russ.)].
6. Cuoco L., Salvagnini M.M. Small intestine bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: a retrospective study with rifaximin. Minerva Gastroenterol Dietol 2006;52(1):89–95. PMID: 16554709.
7. Zaidel O., Lin H.C. Uninvited guests: the impact of small intestinal bacterial overgrowth on nutritional status. Pract Gastroenterol 2003;27(7):24–37.
8. Парфенов А.И. Энтерология. М.: Медицинское информационное агентство, 2008. 1100 с. [Parfenov A.I. Enterology. Moscow: Medical News Agency, 2008. 1100 p. (In Russ.)].
9. Bures J., Cyraný J., Kohoutová D. et al. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. World J Gastroenterol 2010;6(24):2978–90. PMID: 20572300.
10. Miller L.S., Végésna A.K., Sampath A.M. et al. Ileocecal valve dysfunction in small intestinal bacterial overgrowth: a pilot study. World J Gastroenterol 2012;18(46):6801–8. DOI: 10.3748/wjg.v18.i46.6801.
11. Gabrielli M., D'Angelo G., Di Rienzo T. et al. Diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in the clinical practice. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2013;17(suppl 2):30–5. PMID: 24443065.
12. Tekkis P.P., Kinsman R., Thompson M.R. et al. The Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland study of large bowel obstruction caused by colorectal cancer. Ann Surg 2004;240(1):76–81. PMID: 15213621.
13. Какубава М.Р. Роль внутрибрюшной гипертензии в развитии осложнений при кишечной непроходимости у геронтологических больных. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2012. 116 с. [Kakubaeva M.R. The role of intra-abdominal hypertension in the development of complications in senile patients with intestinal obstruction. Summary of thesis ... of candidate of medical sciences. Moscow, 2012. 116 p. (In Russ.)].
14. Джаджиев А.Б. Состояние микроциркуляции в стенке кишки при обтурационной кишечной непроходимости и ее влияние на выбор объема и характера операции. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2009. 120 с. [Dzhadzhiev A.B. Microcirculation in the intestinal wall in patients with intestinal obstruction and the choice of the volume and type of sur-

- gery. Summary of thesis ... of candidate of medical sciences. Moscow, 2009. 120 p. (In Russ.).
15. Патент РФ № 2253390 «Способ усиления запирающей функции тонкотолстокишечного анастомоза» от 10.06.2005. [Patent of the Russian Federation No. 2253390 "Method of enhancing sphincter function of the small-to-large intestinal anastomosis" dated 10.06.2005. (In Russ.).]
 16. Патент РФ № 146199 «Устройство для формирования отсроченного межкишечного компрессионного анастомоза» от 27.03.2014. [Patent of the Russian Federation No. 146199 "Device for the formation of delayed compression enteroenteroanastomosis" dated 27.03.2014. (In Russ.).]
 17. Мартынов В.Л. СИБР (хирургическое лечение и профилактика): монография. СПб.: ЛИТЕО, 2016. 312 с. [Martynov V.L. SIBOS (surgical treatment and prevention): monograph. Saint Petersburg: ЛИТЕО, 2016. 312 p. (In Russ.).]
 18. Никитин Н.А., Плехов А.В., Прокопьев Е.С. и др. Сравнительная характеристика 2 способов формирования инвагинационных конце-боковых тонко-толстокишечных анастомозов в эксперименте. Вестник экспериментальной и клинической хирургии 2013;7(1):25–9. [Nikitin N.A., Plekhov A.V., Prokopyev E.S. et al. Comparative analysis of 2 methods for creation of invagination end-to-side small-to-large intestinal anastomoses in the experiment. Vestnik eksperimental'noy i klinicheskoy khirurgii = Bulletin of Experimental and Clinical Surgery 2013;7(1):25–9. (In Russ.).]
 19. Ханевич М.Д., Шашолин М.А., Зязинг А.А., Лузин В.В. Лечение опухлевой толстокишечной непроходимости. Вестник хирургии 2005;1:85–9. [Khanevich M.D., Shasholin M.A., Zyazing A.A., Luzin V.V. Treatment of malignant bowel obstruction. Vestnik khirurgii = Bulletin of Surgery 2005;1:85–9. (In Russ.).]
 20. Маскин С.С., Карсанов А.М., Надельнюк Я.В., Шамаев З.М. Тактические принципы хирургии непроходимости толстой кишки. Вестник хирургической гастроэнтерологии 2008;4:115–6. [Maskin S.S., Karsanov A.M., Nadelnyuk Ya.V., Shamaev Z.M. Surgical strategy for colon obstruction. Vestnik khirurgicheskoy gastroenterologii = Bulletin of Surgical Gastroenterology 2008;4:115–6. (In Russ.).]
 21. Спирев В.В. Разработка и применение компрессионных тонко-толстокишечных анастомозов в хирургии ободочной кишки (экспериментально-клиническое исследование). Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Тюмень, 2009. 219 с. [Spirev V.V. Development and application of compression small-to-large intestinal anastomoses in colon surgery (experimental clinical study). Summary of thesis ... of doctor of medical sciences. Tyumen, 2009. 219 p. (In Russ.).]
 22. Rudra K.M., Charies A.M. Surgical management of obstructed and perforated colorectal cancer: still debating and unresolved issues. Colorectal Cancer 2013;2(6):573–84. DOI: 10.2217/crc.13.68.
 23. Roig J.V., Cantos M., Balciscueta Z. et al. Hartmann's operation: how often is it reversed and at what cost? A multicentre study. Colorectal Dis 2011;11(12):396–402. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2011.02738.x.
 24. Chéreau N., Lefevre J.H., Lefrancois M. et al. Management of malignant left colonic obstruction: is an initial temporary colostomy followed by surgical resection a better option? Colorectal Dis 2013;15(11):646–53. DOI: 10.1111/codi.12335.
 25. Власов А.А. Формирование колоректального анастомоза компрессионным аппаратом в эксперименте и клинике. Хирургия 2009;12:29–33. [Vlasov A.A. Formation of colorectal anastomosis by a compression device in the experiment and clinical practice. Khirurgiya = Surgery 2009;12:29–33. (In Russ.).]
 26. Каншин Н.Н., Воленко А.В., Воленко Р.А. Компрессионные анастомозы и формирование их аппаратами АСК в эксперименте и клинике. Хирургия 2004;5:79–81. [Kanshin N.N., Volenko A.V., Volenko R.A. Compression anastomoses and their formation using special devices in the experiment and clinical practice. Khirurgiya = Surgery 2004;5:79–81. (In Russ.).]
 27. Кечеруков А.И., Алиев Ф.Ш., Барадудлин А.Л. и др. Сравнительная оценка лигатурного и компрессионного анастомозов толстой кишки. Доступно по: http://www.proctolog.ru/articles/articles_01_32.htm. [Kecherukov A.I., Aliev F.Sh., Baradudin A.L. et al. Comparative analysis of the ligature and compression colon anastomoses. Available at: http://www.proctolog.ru/articles/articles_01_32.htm. (In Russ.).]
 28. Шилин В.М., Перкин Э.М., Шилин М.В. О перспективах компрессионных межкишечных анастомозов. Медицина в Кузбассе 2006;2:13. [Shilin V.M., Perkin E.M., Shilin M.V. Outlooks for compression enteroenteroanastomosis. Meditsina v Kuzbasse = Medicine in Kuzbass 2006;2:13. (In Russ.).]

Успешный случай лечения пациента с солитарной фиброзной опухолью малого таза (клиническое наблюдение)

А.В. Польшовский, А.О. Расулов, Д.В. Кузьмичев, И.А. Трофимов, Н.А. Козлов, Ж.М. Мадьяров
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Андрей Владимирович Польшовский polynovskiy@gmail.com

В клиническом наблюдении представлен опыт лечения пациента с гигантской солитарной фиброзной опухолью малого таза. Учитывая высокую васкуляризацию новообразования, для снижения риска интраоперационной кровопотери больному перед оперативным вмешательством выполнена эмболизация питающих опухоль сосудов.

Ключевые слова: солитарная фиброзная опухоль, гемангиоперицитомы, малый таз, эмболизация

DOI: 10.17650/2220-3478-2017-7-4-64-70

Successful treatment of a solitary fibrous tumor in the small pelvis: a case report

A.V. Polynovskiy, A.O. Rasulov, D.V. Kuzmichev, I.A. Trofimov, N.A. Kozlov, Zh.M. Madyarov
N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;
23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

In the article we describe our experience treating a patient with a giant solitary fibrous tumor of the small pelvis. Since the tumor was highly vascularized, the patient underwent preoperative embolization of the vessels perfusing the tumor to reduce the risk of intraoperative blood loss.

Key words: solitary fibrous tumor, hemangiopericytoma, small pelvis, embolization

Введение

Солитарные фиброзные опухоли (СФО) – редко встречающиеся и редко метастазирующие мягкотканые опухоли мезенхимального происхождения. Ранее считалось, что СФО исходят из плевры, однако в настоящее время известны случаи поражения малого таза, средостения, печени, надпочечников, мозговых оболочек и головного мозга, мягких тканей конечностей и других органов и тканей [1, 2]. При этом следует отметить, что расположение данного типа опухоли в брюшной полости и малом тазу встречается в 30 % наблюдений [3]. По сообщению Н. Katsuno и соавт., 6 % СФО развиваются из мягкотканых структур малого таза [4]. Частота малигнизации СФО, по данным литературы, составляет от 12 до 22 %, однако гистологические критерии потенциального озлокачествления изучены не полностью [5]. Хирургическое вмешательство является основным радикальным методом лечения данной нозологической формы, но клинический диагноз устанавливается, как правило, уже при наличии опухоли большого размера, что затрудняет выполнение радикального оперативного вмешательства.

Представляем собственный опыт лечения пациента с гигантской мезенхимальной опухолью малого таза.

Клинический случай

Пациент А., 38 лет, обратился в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина) Минздрава России. Из анамнеза: с января 2014 г. появились жалобы на наличие образования в параректальной области справа, и в общехирургическом стационаре по месту жительства в январе этого же года выполнено нерадикальное оперативное вмешательство через промежностный доступ. Произведено частичное удаление опухоли, осложнившееся массивным кровотечением. В феврале 2014 г. повторно госпитализирован в клинику по месту жительства в отделение колопроктологии, где проведено комплексное обследование, по данным которого диагностирована нерадикально удаленная опухоль малого таза, гистологически – гемангиоперицитомы. Больной самостоятельно обратился в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина и был госпитализирован в хирургическое отделение №3 (проктологическое) для дополнительного обследования и решения вопроса о тактике лечения.

При первичном осмотре: жалобы на боли в малом тазу, запоры, пальпируемое образование в правой параректальной области. При ректальном осмотре: на высоте 6 см от ануса по правой полуокружности прямой кишки отмечается сдавление просвета извне массивной



Рис. 1. Магнитно-резонансная томограмма органов малого таза, сагиттальная проекция: все пространство малого таза занято массивной опухолью кистозно-солидной структуры размером 110 × 95 × 160 мм, в толще которой отмечаются множественные расширенные сосуды, прямая кишка и предстательная железа оттеснены опухолью кпереди

Fig. 1. Magnetic resonance image of the pelvic organs, sagittal plane: the space of the pelvis is occupied by a large cystic-solid tumor (110 × 95 × 160 mm) with multiple dilated vessels in it; the rectum and the prostate are pushed anteriorly by the tumor

внеорганный опухолью, без инвазии слизистой оболочки кишки. По данным колоноскопии: просвет прямой кишки в нижней и средней трети щелевидно деформирован вследствие компрессии извне со стороны заднеправой полуокружности, слизистая в зоне компрессии гиперемирована, не инфильтрирована, рельеф гладкий, активная инсультация воздуха просвет не расширяет. Магнитно-резонансная томография (МРТ) органов малого таза: все пространство малого таза занято массивной опухолью кистозно-солидной структуры размером 110 × 95 × 160 мм, в толще которой отмечаются множественные расширенные сосуды. Опухоль распространяется на ткани промежности с образованием свищевого хода справа (общей протяженностью до 90 мм). Предстательная железа и прямая кишка оттеснены опухолью кпереди, при этом прямая кишка распластана по передне-левой поверхности опухоли, на отдельных участках граница с опухолью не прослеживается, достоверные МР-признаки инвазии кишечной стенки не выявлены, однако исключить минимальную инвазию в мышечный слой не представляется возможным. Опухоль тесно прилежит к запирательным мышцам с обеих сторон, лобково-седалищной мышце справа, мезоректальной и пресакральной фасциям на уровне L1 тела позвонка. Крестцово-бугорная связка справа, единичные пучки большой ягодичной мышцы справа, крестцово-остистые связки с обеих



Рис. 2. Магнитно-резонансная томограмма органов малого таза, фронтальная проекция: опухоль тесно прилежит к запирательным мышцам с обеих сторон и к лобково-седалищной мышце справа; крестцово-бугорная связка справа, единичные пучки большой ягодичной мышцы справа, крестцово-остистые связки с обеих сторон оттеснены опухолью к периферии и, возможно, инфильтрированы

Fig. 2. Magnetic resonance image of the pelvic organs, frontal plane: the tumor is closely adjacent to the obturator muscles at both sides and the pubic-ischial muscle at the right side; the sacrotuberous ligament (at the right side), isolated bundles of the gluteus maximus muscle (at the right side) and sacrospinous ligaments (at both sides) are pushed by the tumor to the periphery and, possibly, infiltrated

сторон оттеснены опухолью к периферии и, возможно, инфильтрированы. Седалищные нервы не вовлечены. Магистральные сосуды не вовлечены, при этом все вены таза значительно расширены. Мочеточники без признаков обструкции. Лимфатические узлы таза и мезоректальной клетчатки не определяются (рис. 1, 2). По данным выделительной урографии: изменений со стороны мочевых путей не выявлено, мочевой пузырь без видимых признаков вовлечения.

Клинический случай обсужден на мультидисциплинарной комиссии с участием онкопроктологов, хирургов отдела общей онкологии, химиотерапевтов, лучевых диагностов и интервенционных радиологов. Принято решение выполнить оперативное вмешательство в объеме удаления внеорганный опухоли малого таза с брюшно-промежностной экстирпацией прямой кишки.

В качестве предоперационной подготовки, учитывая высокую васкуляризацию опухоли, с целью снижения риска интраоперационного кровотечения больному накануне оперативного лечения выполнена эмболизация питающих опухоль сосудов (рис. 3, 4): в бассейн задних ветвей внутренних подвздошных артерий и левую латеральную крестцовую артерию введены микросферы Embosphere 900 и 1100 (Celonova, США), затем кровоток



Рис. 3. Аортоартериограмма органов малого таза: определяется массивный гипervasкулярный опухолевый узел с выраженной патологической сосудистой сетью и артериовенозными фистулами, кровоснабжаемый преимущественно из задних ветвей внутренних подвздошных артерий (больше справа)

Fig. 3. Aortoarteriography image of the pelvic organs: a large hypervascular tumor with a well-developed pathological vascular network and arteriovenous fistulas is observed in the small pelvis; the tumor is primarily perfused by the posterior branches of the internal iliac arteries (mostly at the right side)

остановлен с помощью смеси гистоакрила и липиодола ультра-флюида. При контрольной аортоартериографии контрастирование опухолевого узла не отмечено (рис. 5).

Оперативное вмешательство производили из 2 доступов 2 бригады хирургов. На 1-м этапе выполнена лапаротомия. При ревизии органов брюшной полости отдаленных метастазов в печени, по брюшине и в забрюшинных лимфатических узлах не выявлено. Через тазовую брюшину определяется верхний полюс массивной опухоли, отдавляющей органы малого таза и тазовую брюшину кверху и влево. Произведена мобилизация сигмовидной кишки и прямой кишки сзади и слева до мышц тазового дна. Правая стенка прямой кишки не мобилизована по причине плотного сращения с опухолью. Начат промежностный этап операции 2-й бригадой хирургов. После ушивания анального отверстия кисетным швом рассечена кожа с подкожной клетчаткой вокруг ануса. С помощью аппарата LigaSure (ValleyLab, США) произведено пересечение мышц, поднимающих задний проход, выполнена мобилизация задней, левой и передней стенок прямой кишки в пределах здоровых тканей, затем

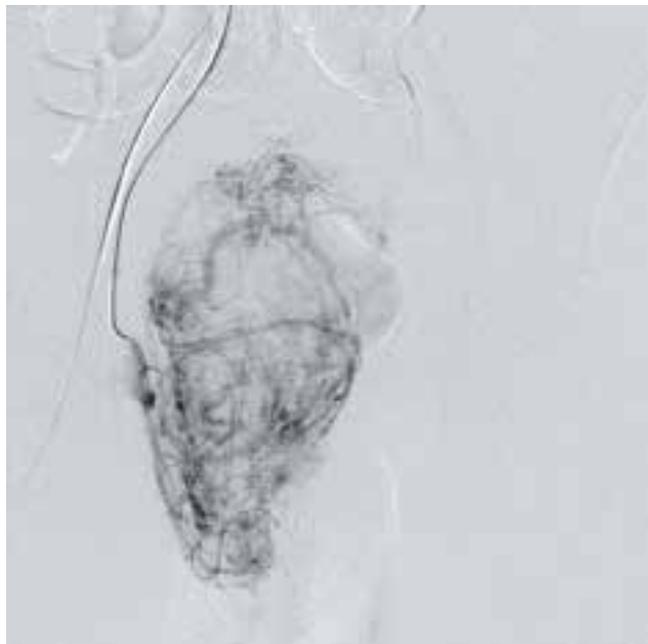


Рис. 4. Аортоартериограмма органов малого таза в момент катетеризации одного из основных источников кровоснабжения опухолевого узла

Fig. 4. Aortoarteriography image of the pelvic organs at the moment of catheterization of one of the main vessels perfusing the tumor



Рис. 5. Аортоартериограмма органов малого таза после выполненной эмболизации сосудов, питающих опухоль: контрастирование опухолевого узла не отмечается

Fig. 5. Aortoarteriography image of the pelvic organs after embolization of the vessels perfusing the tumor: no positive contrast enhancement of the tumor is observed

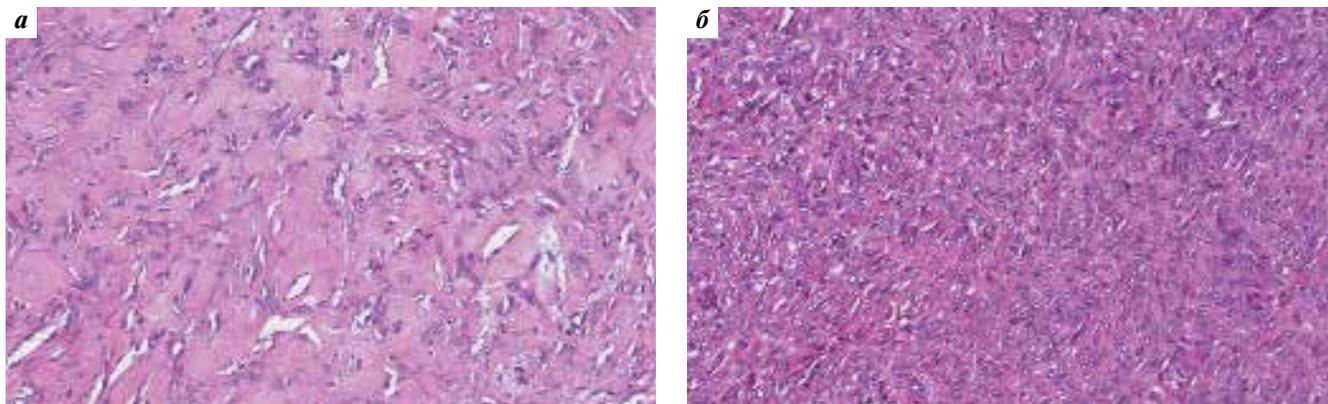


Рис. 6. Солитарная фиброзная опухоль (послеоперационный материал), окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$: а – гипоклеточная зона опухоли с преобладанием толстых прослоек коллагена и расширенными кровеносными сосудами по типу «рогов оленя»; б – гиперклеточная зона опухоли с минимальным содержанием коллагенового матрикса

Fig. 6. Solitary fibrous tumor (a sample taken after the tumor removal), hematoxylin and eosine staining, $\times 200$: a – hypocellular area of the tumor containing predominantly thick layers of collagen and dilated blood vessels («stag horns» type); б – hypercellular area of the tumor with the minimum content of the collagen matrix

произведена мобилизация правой стенки кишки с опухолью в пределах визуально неизмененных тканей. Прямая кишка вместе с внеорганный опухолью удалена единым блоком. Проксимальный конец пересеченной сигмовидной кишки выведен через дополнительный разрез в левой подвздошной области, и сформирована забрюшинная сигмостома. Произведен послойный шов раны с оставлением 2 силиконовых дренажей в малом тазу. Кровопотеря составила 300 мл. В послеоперационном периоде развилась атония мочевого пузыря, в связи с чем больному проведены 5 сеансов электромиостимуляции мочевого пузыря и сопроводительная лекарственная терапия с полным восстановлением пассажа мочи.

Гистологическое заключение послеоперационного материала: опухоль располагается преимущественно в параректальной клетчатке, отмечается связь с поверхностными отделами наружного мышечного слоя стенки прямой кишки. Опухолевый узел имеет относительно четкие границы, представлен разрастаниями овоидных и веретеновидных клеток с бледно-эозинофильной цитоплазмой и умеренной атипией, не формирующих каких-либо упорядоченных структур. На всем протяжении опухолевого узла отмечается вариабельное распределение клеточных элементов – мозаичное чередование участков низкой и повышенной клеточной плотности, при этом в участках низкой плотности отмечаются множественные утолщенные прослойки коллагена (рис. 6). На отдельных участках опухоли определяются крупные синусоидоподобные сосуды по типу «рогов оленя» («stag horns»). Обращают на себя внимание дистрофические изменения в опухоли (участки миксоматоза, микроскопические отложения солей кальция). Очаги некроза не обнаружены. Митотическая активность – 2 митоза на 10 репрезентативных полей зрения.

По результатам проведенного иммуногистохимического исследования установлено, что клетки опухоли экспрессируют виментин, CD99, CD34, фокально – S-100

и NSE. Индекс пролиферативной активности Ki-67 – 7%. Экспрессия EMA, SMA, десмина, CD31, NF, GFAP, CD117, p53 в клетках опухоли не обнаружена.

Морфоиммуногистохимическая картина новообразования соответствует СФО (редко метастазирующая, промежуточной степени злокачественности).

Отсроченные результаты лечения: пациент вернулся к активной рабочей деятельности. Регулярно (каждые 3 мес) проходит плановое контрольное обследование, включающее в себя МРТ органов малого таза и компьютерную томографию органов грудной и брюшной полостей. МРТ органов малого таза, проведенное спустя 36 мес после операции: признаки рецидива отсутствуют (рис. 7, 8). По данным компьютерной томографии органов грудной и брюшной полостей прогрессирование заболевания также не отмечено.



Рис. 7. Магнитно-резонансная томограмма органов малого таза, сагиттальная проекция: признаки местного рецидива отсутствуют

Fig. 7. Magnetic resonance image of the pelvic organs, sagittal plane: no signs of local relapse are detected



Рис. 8. Магнитно-резонансная томограмма органов малого таза, аксиальная проекция: признаки местного рецидива отсутствуют

Fig. 8. Magnetic resonance image of the pelvic organs, axial plane: no signs of local relapse are detected

Обсуждение

Впервые о СФО упоминается в 1870 г. в работе E. Wagner, однако более подробно этот тип опухолей был описан лишь в 1931 г. P. Klempereg и C. Rabin [6]. Ранее к данной группе новообразований относили также гемангиоперицитому, отделяя ее от СФО. Однако в Классификации опухолей мягких тканей и костей (Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), 2013) эксперты-патологоанатомы окончательно объединили гемангиоперицитому и СФО в единую нозологическую форму «солитарная фиброзная опухоль» на основании морфоиммуногистохимического и молекулярно-генетического сходства этих опухолей, которые сегодня принято считать различными гистологическими вариантами одного заболевания [7]. Согласно Классификации опухолей мягких тканей и костей (ВОЗ, 2013), в настоящее время выделяют 2 клинико-морфологических варианта СФО: СФО с неопределенным биологическим потенциалом (код по Международной классификации онкологических заболеваний (МКБ-О) 8815/1) и злокачественную СФО (код по МКБ-О 8815/1). Средний возраст заболевших составляет около 50 лет, различий в заболеваемости среди мужчин и женщин не получено [8]. Окончательный диагноз СФО основывается на характеристике гистологических и иммуногистохимических особенностей новообразования. Иммуногистохимически клетки СФО демонстрируют экспрессию виментина, CD34, CD99, Vcl-2 и не дают реакцию с антителами к цитokerатину, S-100, актину, десмину и кальретинину [9, 10]. Согласно предыдущим сообщениям, маркер CD34 обладает высокой специфич-

ностью к СФО [11], однако следует помнить, что при высокой степени дифференцировки опухоли его экспрессия может не определяться, кроме того, сверхэкспрессия p53 и Ki-67 свидетельствует о возможности злокачественной трансформации из низкодифференцированной опухоли или развития злокачественного новообразования *de novo* [12]. Дополнительно фактором, который может свидетельствовать о злокачественном характере образования, является размер опухоли более 10 см [13]. Риск метастазирования не превышает 10–15 % и значительно возрастает при появлении недифференцированного компонента (характеризуется повышением индекса Ki-67) [7, 14, 15]. В нашем исследовании диагноз СФО был выставлен на основании вышеуказанных характеристик новообразования.

Основным радикальным методом лечения СФО является хирургический, что и определяет дальнейший прогноз пациента [16]. По данным литературы, общая 10-летняя выживаемость при выполнении R0 резекций составляет от 54 до 89 % [5, 17, 18].

Остается спорным вопрос о необходимости применения лучевой терапии (ЛТ) в лечении СФО [19]. В ряде работ показано, что проведение послеоперационной ЛТ не способствовало достоверному увеличению общей выживаемости больных СФО в сравнении с пациентами, получавшими только хирургическое лечение [20]. В работе S. Kawamura и соавт. сообщается об успешном использовании ЛТ в дозе 50 Гр у пациента с гигантской опухолью в малом тазу и метастазами в легкие, ранее получившего химиотерапию без значимого эффекта: спустя 12 мес после проведения ЛТ было отмечено значительное уменьшение размеров первичной опухоли [21]. Подобный опыт демонстрируют M. Saynak и соавт., описывая значительную регрессию СФО, исходящей из плевры, под влиянием ЛТ [22]. A. Wushou и соавт. приводят свой опыт лечения 227 пациентов с СФО центральной нервной системы, которым после хирургического лечения проводилась адъювантная терапия [16]. Было отмечено положительное влияние на общую выживаемость, хотя данная группа пациентов не сравнилась с чисто хирургической. При этом в литературе встречаются описания случаев, где на фоне ЛТ при СФО наблюдалась опухолевая прогрессия [23]. Из-за незначительного числа крупных исследований ввиду редкой встречаемости СФО в литературе нет убедительных данных о влиянии ЛТ на опухоль данного типа, однако ЛТ может быть применена у пациентов, которым изначально невозможно провести хирургическое лечение, а также в случаях изначального наличия признаков злокачественности новообразования.

Остается дискуссионным и вопрос применения лекарственной терапии в лечении СФО. В настоящее время в литературе описаны случаи эффективности комбинаций темозоламида и бевацизумаба,

сорафениба, сунитиниба и пазопаниба [24–32], а также ингибиторов рецепторов инсулинподобного фактора роста IGF1R [15, 33, 34].

Выполнение предоперационной эмболизации питающих сосудов нашло свое применение при СФО грудной полости, шеи и позвоночника [35–37], однако в литературе недостаточно данных об использовании данной процедуры при опухолях, расположенных в малом тазу. При этом выполнение оперативных вмешательств при гигантских СФО малого таза сопряжено с риском кровотечения, а в ряде наблюдений приводило к летальным исходам от геморрагического шока [38, 39]. В нашем случае при ангиографии выявлена гиперваскуляризованная опухоль, которая кровоснабжалась преимущественно из задних ветвей внутренних подвздошных артерий (больше справа), в связи с этим

была произведена эмболизация питающих артерий, целью которой было уменьшить размеры опухоли и избежать массивного интраоперационного кровотечения.

Заключение

Предоперационная диагностика является важнейшей составляющей в определении степени распространенности опухолевого процесса и планировании оперативного вмешательства. Выполнение эмболизации питающих опухоль сосудов перед операцией является необходимым компонентом предоперационной подготовки пациентов с СФО, имеющими выраженную патологическую васкуляризацию, а радикальное оперативное вмешательство позволяет достичь оптимальных отдаленных результатов у данной категории больных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Park M.S., Araujo D.M. New insights into the hemangiopericytoma/solitary fibrous tumor spectrum of tumors. *Curr Opin Oncol* 2009;21(4):327–31. DOI: 10.1097/CCO.0b013e32832c9532.
- Hasegawa T., Matsuno Y., Shimoda T. et al. Extrathoracic solitary fibrous tumors: their histological variability and potentially aggressive behavior. *Hum Pathol* 1999;30(12):1464–73. DOI: 10.1016/S0046-8177(99)90169-7.
- Wang H., Chen P., Zhao W. et al. Clinicopathological findings in a case series of abdominopelvic solitary fibrous tumors. *Oncol Lett* 2014;7(4):1067–72. DOI: 10.3892/ol.2014.1872.
- Katsuno H., Maeda K., Hanai T. et al. Trans-sacral resection of a solitary fibrous tumor in the pelvis: report of a case. *Surg Today* 2011;41(11):1548–51. DOI: 10.1007/s00595-010-4535-2.
- Robinson L.A. Solitary fibrous tumor of the pleura. *Cancer Control* 2006;13(4):264–9. PMID: 17075563.
- Klemperer P., Rabin C. Primary neoplasms of the pleura. A report of five cases. *Am J Ind Med* 1992;22(1):1–31. PMID: 1415270.
- Fletcher C.D.M. World Health Organization Classification of tumours of soft tissue and bone. 4th edn. Eds.: C.D.M. Fletcher, J.A. Bridge, P.C.W. Hogendoorn, F. Mertens. Lyon: IARC Press, 2013. 80 p.
- Li X.M., Reng J., Zhou P. et al. Solitary fibrous tumors in abdomen and pelvis: imaging characteristics and radiologic-pathologic correlation. *World J Gastroenterol* 2014;20(17):5066–73. DOI: 10.3748/wjg.v20.i17.5066.
- Kanthan R., Torkian B. Recurrent solitary fibrous tumor of the pleura with malignant transformation. *Arch Pathol Lab Med* 2004;128(4):460–62. DOI: 10.1043/1543-2165(2004)128<460:RSFTOT>2.0.CO;2.
- Torres-Olivera F.J., Vargas M.T., Torres-Gomez F.J. et al. Cytogenetic, fluorescence in situ hybridization, and immunohistochemistry studies in a malignant pleural solitary fibrous tumor. *Cancer Genet Cytogenet* 2009;189(2):122–6. DOI: 10.1016/j.cancergencyto.2008.11.004.
- Hanau C.A., Miettinen M. Solitary fibrous tumor: histological and immunohistochemical spectrum of benign and malignant variants presenting at different sites. *Hum Pathol* 1995;26(4):440–49. PMID: 7705824.
- Yokoi T., Tsuzuki T., Yatabe Y. et al. Solitary fibrous tumor: significance of p53 and CD34 immunoreactivity in its malignant transformation. *Histopathology* 1998;32(5):423–32. PMID: 9639117.
- Gold J.S., Antonescu C.R., Hajdu C. et al. Clinicopathologic correlates of solitary fibrous tumors. *Cancer* 2002;94(4):1057–68. PMID: 11920476.
- Collini P., Negri T., Barisella M. et al. High-grade sarcomatous overgrowth in solitary fibrous tumor: a clinicopathological study of 10 cases. *Am J Surg Pathol* 2012;36(8):1202–15. DOI: 10.1097/PAS.0b013e31825748f0.
- Stacchiotti S., Negri T., Palassini E. et al. Sunitinib malate and figitumumab in solitary fibrous tumor: patterns and molecular bases of tumor response. *Mol Cancer Therapy* 2010;9(5):1286–97. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-09-1205.
- Wushou A., Jiang Y.Z., Liu Y.R. et al. The demographic features, clinicopathologic characteristics, treatment outcome and disease-specific prognostic factors of solitary fibrous tumor: a population-based analysis. *Oncotarget* 2015;6(39):41875–83. DOI: 10.18632/oncotarget.6174.
- Spitz F.R., Bouvet M., Pisters P.W. et al. Hemangiopericytoma: a 20-year single-institution experience. *Ann Surg Oncol* 1998;5(4):350–5. PMID: 9641457.
- Espat N.J., Lewis J.J., Leung D. et al. Conventional hemangiopericytoma: modern analysis of outcome. *Cancer* 2002;95(8):1746–51. DOI: 10.1002/cncr.10867.
- DeVito N., Henderson E., Han G. et al. Clinical characteristics and outcomes for solitary fibrous tumor (SFT): a single center experience. *PLoS One* 2015;10(10):e0140362. DOI: 10.1371/journal.pone.0140362.
- Ballo M.T., Zagars G.K., Cormier J.N. et al. Interval between surgery and radiotherapy: effect on local control of soft tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58(5):1461–7. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2003.09.079.
- Kawamura S., Nakamura T., Oya T. et al. Advanced malignant solitary fibrous tumor in pelvis responding to radiation therapy.

- Pathol Int 2007;57(4):213–8. DOI: 10.1111/j.1440-1827.2007.02083.x.
22. Saynak M., Bayir-Angin G., Kocak Z. et al. Recurrent solitary fibrous tumor of the pleura: significant response to radiotherapy. *Med Oncol* 2010;27(1):45–8. DOI: 10.1007/s12032-009-9168-1.
 23. Dietrich C.G., Roeb E., Breuer E. et al. Solitary fibrous thoracic wall tumor. Progression with percutaneous radiotherapy. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2001;126(1–2):12–5. DOI: 10.1055/s-2001-9884.
 24. Domont J., Massard C., Lassau N. et al. Hemangiopericytoma and antiangiogenic therapy: clinical benefit of antiangiogenic therapy (sorafenib and sunitinib) in relapsed malignant haemangiopericytoma/solitary fibrous tumor. *Invest New Drugs* 2010;28(2):199–202. DOI: 10.1007/s10637-009-9249-1.
 25. George S., Merriam P., Maki R.G. et al. Multicenter phase II trial of sunitinib in the treatment of non-gastrointestinal stromal tumor sarcomas. *J Clin Oncol* 2009;27(19):3154–60. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.9890.
 26. Mulamalla K., Truskinovsky A.M., Dudek A.Z., Mulamalla K. Rare case of hemangiopericytoma responds to sunitinib. *Transl Res* 2008;151(3):129–33. DOI: 10.1016/j.trsl.2007.12.007.
 27. Park M.S., Patel S.R., Ludwig J.A. et al. Activity of temozolomide and bevacizumab in the treatment of locally advanced, recurrent, and metastatic hemangiopericytoma and malignant solitary fibrous tumor. *Cancer* 2011;117(21):4939–47. DOI: 10.1002/cncr.26098.
 28. Stacchiotti S., Negri T., Libertini M. et al. Sunitinib in solitary fibrous tumor (SFT). *Ann Oncol* 2012;23(12):3171–9. DOI: 10.1093/annonc/mds143.
 29. Stacchiotti S. Preclinical and clinical evidence of activity of pazopanib in solitary fibrous tumour. *Eur J Cancer* 2014;50(17):3021–8. DOI: 10.1016/j.ejca.2014.09.004.
 30. Sleijfer S., Ray-Coquard I., Papai Z. et al. Pazopanib, a multikinase angiogenesis inhibitor, in patients with relapsed or refractory advanced soft tissue sarcoma: a phase II study from the European organization for research and treatment of cancer-soft tissue and bone sarcoma group (EORTC study 62043). *J Clin Oncol* 2009;27(19):3126–32. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.3223.
 31. Van der Graaf W.T., Blay J.Y., Chawla S.P. et al. EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group; PALETTE study group. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012;379(9829):1879–86. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60651-5.
 32. Spagnuolo R.D., Brich S., Bozzi F. et al. Sunitinib-induced morphofunctional changes and drug effectiveness in malignant solitary fibrous tumors. *Oncotarget* 2016;7(29):45015–26. DOI: 10.18632/oncotarget.7523.
 33. Quek R., Wang Q., Morgan J.A. et al. Combination mTOR and IGF-1R inhibition: phase I trial of everolimus and figitumumab in patients with advanced sarcomas and other solid tumors. *Clin Cancer Res* 2011;17(4):871–9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2621.
 34. Schwartz G.K., Tap W.D., Qin L.X. et al. Cixutumumab and temsirolimus for patients with bone and soft-tissue sarcoma: a multicenter, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(4):371–82. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70049-4.
 35. Kulshreshtha P., Kannan N., Bhardwaj R. et al. Primary mediastinal hemangiopericytoma treated with preoperative embolization and surgery. *Ann Thorac Surg* 2014;97(1):335–8. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2013.04.128.
 36. Aydemir B., Celik S., Okay T. et al. Intrathoracic giant solitary fibrous tumor. *Am J Case Rep* 2013;14:91–3. DOI: 10.12659/AJCR.883867.
 37. Santillan A., Zink W., Lavi E. et al. Endovascular embolization of cervical hemangiopericytoma with Onyx-18: case report and review of the literature. *J Neurointerv Surg* 2011;3(3):304–7. DOI: 10.1136/jnis.2010.003756.
 38. Kim M.Y., Jeon S., Choi S.D. et al. A case of solitary fibrous tumor in the pelvis presenting massive hemorrhage during surgery. *Obstet Gynecol Sci* 2015;58(1):73–6. DOI: 10.5468/ogs.2015.58.1.73.
 39. Enzinger F.M., Smith B.H. Hemangiopericytoma. An analysis of 106 cases. *Hum Pathol* 1976;7(1):61–82. DOI: 10.1016/S0046-8177(76)80006-8.

Информация для авторов

При направлении статьи в редакцию журнала «Онкологическая колопроктология» авторам необходимо руководствоваться следующими правилами, составленными с учетом «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors).

1. Общие правила

- Статья в обязательном порядке должна сопровождаться официальным разрешением на публикацию, заверенным печатью учреждения, в котором работает первый в списке автор. При первичном направлении рукописи в редакцию в копии электронного письма должны быть указаны все авторы данной статьи. Обратную связь с редакцией будет поддерживать ответственный автор, обозначенный в статье (см. пункт 2).

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

- Название статьи.
- Инициалы и фамилии всех авторов.
- Ученые степени, звания, должности, место работы каждого из авторов.
- Полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа.
- Адрес учреждения с указанием индекса.

Последняя страница должна содержать:

- Сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией:
 - Фамилия, имя, отчество полностью.
 - Занимаемая должность.
 - Ученая степень, ученое звание.
 - Персональный международный идентификатор ORCID (подробнее: <http://orcid.org/>).
 - Персональный идентификатор в РИНЦ (подробнее: http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp).
 - Контактный телефон.
 - Рабочий адрес с указанием индекса.
 - Адрес электронной почты.
- Скан подписей всех авторов статьи.

3. Оформление текста

Статьи принимаются в формате doc, docx, rtf.

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

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

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

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

Ко всем видам статей на отдельной странице должно быть приложено резюме на русском и английском (по возможности) языках. Резюме должно кратко повторять структуру статьи, независимо от ее тематики.

Объем резюме – не более 2500 знаков, включая пробелы. Резюме не должно содержать ссылки на литературные источники и иллюстративный материал.

На этой же странице помещаются ключевые слова на русском и английском (по возможности) языках в количестве от 3 до 10.

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- Введение.
- Цели.
- Материалы и методы.
- Результаты.
- Обсуждение.
- Заключение (выводы).
- Конфликт интересов.
- При наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.).
- Благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

Иллюстративным материалом являются фотографии, рисунки, схемы, графики, диаграммы, таблицы.

Иллюстративный материал должен быть представлен в виде отдельных файлов и не фигурировать в тексте статьи. Данные таблиц не должны повторять данные рисунков и текста и наоборот.

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

Рисунки, графики, схемы, диаграммы представляются в формате EPS Adobe Illustrator 7.0–10.0 или Office Excel.

Все **рисунки** должны быть пронумерованы и снабжены подрисуночными подписями. Фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения, обозначения в виде кривых, букв, цифр и т. д., использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисуночной подписи. Подписи к рисункам даются на отдельном листе после текста статьи в одном с ней файле.

Таблицы должны быть наглядными, иметь название и порядковый номер. Заголовки граф должны соответствовать их содержанию. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Все аббревиатуры в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом упоминании (например, колоректальный рак (КРР)).

9. Список литературы

На следующей странице после текста статьи должен располагаться список цитируемой литературы.

Литература приводится в порядке цитирования. Все источники должны быть пронумерованы, нумерация осуществляется строго по мере цитирования в тексте статьи, но не в алфавитном порядке. Все ссылки на литературные источники в тексте статьи печатаются арабскими цифрами в квадратных скобках (например, [5]). Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях желательнее не более 20–25 источников, в обзорах литературы – не более 60.

Ссылки должны даваться на первоисточники и не цитировать один обзор, где они упомянуты.

Ссылки на тезисы возможны исключительно на зарубежные издания, опубликованные на английском языке.

Ссылки на авторефераты диссертаций, неопубликованные работы, а также на данные, полученные из Internet, не допускаются.

Ссылки на литературные источники должны быть оформлены следующим образом.

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

Авторы цитируемых источников должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике.

10. Конфликт интересов

В конце статьи необходимо указать наличие конфликта интересов для всех авторов. В случае отсутствия конфликта интересов в конце статьи следует констатировать следующее: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»/“Authors declare no conflict of interest”.

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

Общие положения:

- Рассмотрение статьи на предмет публикации занимает не менее 8 недель.
- Все поступающие статьи рецензируются. Рецензия является анонимной.
- Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.
- Редакция не предоставляет авторские экземпляры журнала. Номер журнала можно получить на общих основаниях, см. информацию на сайте.

Материалы для публикации принимаются по адресу ss.netoncology@gmail.ru с пометкой «Ответственному секретарю. Публикация в ОК».

Полная версия требований представлена на сайте журнала.