

Онкологическая КОЛОПРОКТОЛОГИЯ

Ежеквартальный научно-практический рецензируемый журнал

Colorectal
ONCOLOGY

*Циркулирующая в крови
опухолевая ДНК как маркер
резидуальной болезни
при раке толстой кишки*

*Современные возможности
применения неоадъювантной
химиотерапии
в комбинированном лечении
местно-распространенного
рака прямой кишки*

*Опыт успешного лечения
пациента с синдромом Тюрко*

3

ТОМ 8
2 0 1 8

АНОНС



В 2019 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 «Рак прямой кишки и анального канала: перспективы комбинированного лечения»**, 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.

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

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

<http://ok.abvpress.ru>

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

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

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

3 ^{ТОМ 8}
'18

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. Шуграева, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru
Руководитель проекта
А.Г. Прилепская, +7 (965) 319-10-53,
alla@abvpress.ru

*Журнал зарегистрирован
в Федеральной службе по надзору
в сфере связи, информационных
технологий и массовых
коммуникаций ПИ № 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. 2018. Том 8.
№ 3. 1–56

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2018

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» — 80011

Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор»

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 Бахма 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)

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

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

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

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

Перевощиков 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, профессор, директор Европейской школы роботической колоректальной хирургии (EARCS), руководитель отделения лапароскопической и роботической колоректальной хирургии клиники Champalimud Foundation (Лиссабон, Португалия), руководитель отделения колоректальной хирургии клиники Poole General Hospital (Пул, Великобритания)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Алиев Фуад Шамильевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России (Тюмень, Россия)

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 ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, член правления Российского общества эндоскопических хирургов, член Ассоциации хирургов-гепатологов России, член Европейской ассоциации эндоскопических хирургов (EAES), Европейского общества хирургов-онкологов (ESSO), Международного общества бариатрических хирургов (IFSO) (Москва, Россия)

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

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

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 and DOAJ.



Colorectal ONCOLOGY

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

QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

<http://ok.abvpress.ru>

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

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

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

FOUNDED IN 2010

3 VOL. 8
'18

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 (965) 319-10-53,
alla@abvpress.ru

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

Technologies, and Mass Media
PI № FS77-42284 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.
2018. Vol. 8. No. 3. 1–56

© PH "ABV-Press", 2018

Pressa Rossii catalogue index: 80011

Printed at the Mediacolor LLC

3,000 copies

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

CHIEF EDITOR

Barsukov Yuriy A., MD, PhD, Professor, Holder of the Grant of the President of the Russian Federation (2007), Laureate of the Russian Federation Government Prize in Science and Technology (2004 and 2013), Honorary Chairman of the Russian Colorectal Cancer Society (RCCS), since 2003 till 2013 – Head of the Surgical Division 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)

Malikhova Olga A., MD, PhD, Senior Researcher of the Endoscopic Division at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

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

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

Aliiev 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), International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO) (Moscow, Russia)

Shelygin Yuriy A., MD, PhD, Professor, Director of A.N. Ryzhikh State 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>М.Ю. Федянин, Х.Х.-М. Эльснукаева, В.А. Алиев, Т.С. Айрапетян, А.В. Поляков, Е.В. Мороз, В.А. Уйманов, У.А. Боярских, А.А. Кечин, М.Л. Филипенко, С.А. Тюляндин</i> Циркулирующая в крови опухолевая ДНК как маркер резидуальной болезни при раке толстой кишки.	11
---	----

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

<i>Ю.А. Барсуков, О.А. Власов, С.И. Ткачев, С.С. Гордеев</i> Профиль токсических проявлений программы полирадиомодификации в схемах комбинированного лечения рака прямой кишки.	17
<i>А.Д. Даренская, Н.В. Доброва, Е.В. Степанова</i> Влияние гиперэкспрессии топоизомеразы IIa в ткани первичной опухоли толстой кишки на прогноз у больных метастатическим колоректальным раком	26
<i>Д.В. Кузьмичев, З.З. Мамедли, А.В. Польшовский, Ж.М. Мадьяров, С.И. Ткачев, А.А. Анискин</i> Современные возможности применения неоадьювантной химиотерапии в комбинированном лечении местно-распространенного рака прямой кишки	36

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

<i>Е.М. Парфирьева, А.О. Ивченко, О.А. Ивченко</i> Новый метод остановки кровотечения из пресакрального венозного сплетения при операции на прямой кишке по поводу рака (клиническое наблюдение).	42
<i>В.А. Алиев, З.З. Мамедли, А.И. Овчинникова, О.А. Рахимов, Л.Н. Любченко, Т.С. Айрапетян</i> Опыт успешного лечения пациента с синдромом Тюрко.	46

СООБЩЕНИЕ ДЛЯ РЕДКОЛЛЕГИИ

Резолюция экспертного совета по вопросам лечения пациентов с метастатическим колоректальным раком.	51
---	----

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ..... 54

Contents

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

LITERATURE REVIEW

<i>M. Yu. Fedyanin, Kh.Kh.-M. Elsnukaeva, V.A. Aliev, T.S. Ayrapetyan, A.V. Polyakov, E.V. Moroz, V.A. Uymanov, U.A. Boyarskikh, A.A. Kechin, M.L. Filipenko, S.A. Tjulandin</i> Circulating tumor DNA as a marker of residual tumor in colon cancer	11
---	----

ORIGINAL REPORT

<i>Yu.A. Barsukov, O.A. Vlasov, S.I. Tkachev, S.S. Gordeev</i> Toxicity profile of polyradiomodification therapy used in the combination treatment for rectal cancer	17
<i>A.D. Darenskaya, N.V. Dobrova, E.V. Stepanova</i> Impact of topoisomerase II α overexpression in the primary colon tumor on the prognosis of metastatic colorectal cancer	26
<i>D.V. Kuzmichev, Z.Z. Mamedli, A.V. Polynovskiy, Zh. M. Madyarov, S.I. Tkachev, A.A. Aniskin</i> Neoadjuvant chemotherapy in the combination treatment for locally advanced rectal cancer: currently available options	36

CASE REPORT

<i>E.M. Parfir'eva, A.O. Ivchenko, O.A. Ivchenko</i> New method of stopping bleeding from the presacral venous plexus during the rectal cancer operation: a case report.	42
<i>V.A. Aliev, Z.Z. Mamedli, A.I. Ovchinnikova, O.A. Rakhimov, L.N. Lyubchenko, T.S. Ayrapetyan</i> Successful treatment of a patient with Turcot syndrome	46

MESSAGE FOR THE EDITORIAL BOARD

Expert council resolution on treatment of patients with metastatic colorectal cancer.	51
--	----

INFORMATION FOR AUTHORS	54
-------------------------------	----

От редакции

Дорогие коллеги!

Мы рады представить осенний выпуск «Онкологической колопроктологии». В то время как обычно мы акцентируем внимание на результатах оригинальных исследований, в данном выпуске нас больше всего заинтересовала обзорная статья нашего постоянного автора М. Ю. Федянина, посвященная изучению циркулирующей опухолевой ДНК у больных раком толстой кишки. Данная публикация представляет собой не просто анализ данных литературы, но обоснование проводящегося в настоящее время многоцентрового российского исследования, которое после завершения может значительно расширить наши знания в этом актуальном разделе онкологии.

Также интерес представляет материал по изучению топоизомеразы II α в качестве нового прогностического маркера метастатического колоректального рака. Все исследования, которые могут способствовать персонализации лечебных подходов для наших пациентов, должны получать заслуженное внимание коллег.

В этом номере мы приводим 2 клинических наблюдения. Одно из них посвящено лечению пациента со сравнительно редким наследственным заболеванием — синдромом Тюрко, в другом обсуждаются вопросы борьбы с одним из наиболее серьезных интраоперационных осложнений в хирургии рака прямой кишки — кровотечением из вен крестца. Знание редких проблем может позволить минимизировать последствия возникающих в нестандартных ситуациях трудностей.

Также в конце выпуска мы приводим одно из поступивших в редакцию сообщений, которое может быть интересно многим нашим коллегам. На основании данных анализа последних исследований коллектив экспертов представил рекомендации по проведению анти-EGFR терапии больным метастатическим колоректальным раком.

От имени редакционной коллегии желаем успехов нашим читателям и, как всегда, будем рады видеть результаты ваших исследований на страницах «Онкологической колопроктологии».

*Искренне Ваша,
редакционная коллегия*

Циркулирующая в крови опухолевая ДНК как маркер резидуальной болезни при раке толстой кишки

М.Ю. Федянин¹, Х.Х.-М. Эльснукеева¹, В.А. Алиев¹, Т.С. Айрапетян¹, А.В. Поляков¹, Е.В. Мороз¹,
В.А. Уйманов¹, У.А. Боярских², А.А. Кечин², М.Л. Филипенко², С.А. Тюляндин¹

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

²ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения РАН»;
Россия, 630090 Новосибирск, проспект Акад. Лаврентьева, 8

Контакты: Михаил Юрьевич Федянин fedianinm@mail.ru

На рак толстой кишки приходится 3-е место по заболеваемости злокачественными новообразованиями в мире и 4-е место по смертности от них. При этом в большинстве случаев опухоль диагностируется на II–IV стадиях заболевания, что говорит о необходимости изучения маркеров прогрессирования, особенно после радикального лечения. В связи с этим в последние годы появился интерес к изучению в качестве маркера резидуальной опухоли при раке толстой кишки циркулирующей в крови опухолевой ДНК. В 2018 г. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» совместно с ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения РАН» при координации ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» в рамках экспериментального государственного задания Минздрава России инициировали научно-исследовательскую работу «Разработка тест-системы для диагностики и мониторинга эффективности проводимого лечения злокачественных новообразований различной локализации на основе анализа циркулирующей в крови пациентов опухолевой ДНК». В настоящей статье описываются теоретические предпосылки к инициации данного исследования и сообщается, на каком этапе находится выполнение работы.

Ключевые слова: рак толстой кишки, циркулирующая в крови опухолевая ДНК, жидкостная биопсия, прогноз

Для цитирования: Федянин М.Ю., Эльснукеева Х.Х.-М., Алиев В.А. и др. Циркулирующая в крови опухолевая ДНК как маркер резидуальной болезни при раке толстой кишки. Онкологическая колопроктология 2018;8(3):11–6.

DOI: 10.17650/2220-3478-2018-8-3-11-16

Circulating tumor DNA as a marker of residual tumor in colon cancer

M.Yu. Fedyanin¹, Kh.Kh.-M. Elsnukeeva¹, V.A. Aliev¹, T.S. Ayrapetyan¹, A.V. Polyakov¹, E.V. Moroz¹, V.A. Uymanov¹, U.A. Boyarskikh²,
A.A. Kechin², M.L. Filipenko², S.A. Tjulandin¹

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

²Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences;
8 Akad. Lavrentyeva St., Novosibirsk 630090, Russia

Colon cancer is the 3rd most common malignant neoplasm and the 4th leading cause of mortality from them. The majority of patients are diagnosed at stages II–IV, which indicates the need for markers that can predict disease progression, especially after surgical treatment. Recently, there has been a growing interest in exploring circulating tumor DNA as a marker of residual tumor in colon cancer. In 2018, the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology together with the Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine under the coordination of the Center for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks initiated a research project entitled “Development of an assay for the diagnosis of various malignant tumors and treatment efficacy monitoring based on the analysis of circulating tumor DNA from patient blood”. This article provides a theoretical background for the project and a report on its progress made so far.

Key words: colon cancer, circulating tumor DNA, liquid biopsy, prognosis

For citation: Fedyanin M.Yu., Elsnukeeva Kh.Kh.-M., Aliev V.A. et al. Circulating tumor DNA as a marker of residual tumor in colon cancer. Onkologicheskaya Koloproktologiya = Colorectal Oncology 2018;8(3):11–6.

По опубликованным статистическим данным, в РФ в 2016 г. было диагностировано 31 720 случаев рака толстой кишки (РТК), 70–75 % из них — на стадиях I–III [1], при которых основным методом

лечения является хирургический. Однако после операции прогрессирование разовьется примерно у 30 % больных с диагностированной III стадией болезни, у 20 % — со II стадией и у 5 % — с I стадией [2]; также

более чем у 50 % пациентов после метастазэктомии при IV стадии следует ожидать рецидива [3]. Это определяет необходимость назначения в рутинной клинической практике адъювантной химиотерапии у большинства пациентов и внедрения программ наблюдения с целью выявления прогрессирования заболевания на ранних этапах, что потенциально позволит части больных повторно выполнить радикальную программу лечения.

К сожалению, клинические факторы не позволяют полностью диагностировать высокий риск прогрессирования. Это говорит о необходимости поиска маркеров резидуальной болезни после радикального лечения при РТК.

За последние несколько лет возрос интерес ученых и клиницистов к изучению такого сурrogата опухолевой ткани, как циркулирующая в крови опухолевая ДНК (цДНК), в том числе и при РТК [4]. При этом в данной нозологии тесты по выделению цДНК в стуле или плазме крови к настоящему времени уже зарегистрированы в качестве методов скрининга РТК (Cologuard, EPIproColon) [5, 6].

По результатам ряда исследований цДНК стали рассматривать в качестве потенциального маркера опухоли или резидуальной болезни и фактора прогноза после проведенного лечения. Так, у больных метастатическим РТК ($n = 100$), получавших 2-ю линию химиотерапии, уровень цДНК в плазме крови был значимо выше по сравнению со здоровыми добровольцами ($n = 100$) и пациентами с аденомами толстой кишки ($n = 70$). При этом уровень цДНК влиял на медиану времени до прогрессирования и продолжительность жизни: 2,1 мес против 6,5 мес (отношение рисков (ОР) 2,53; $p < 0,0001$) и 7,4 мес против 13,8 мес (ОР 2,52; $p < 0,0001$) соответственно [7]. Такие же обнадеживающие данные по возможности использования опухолевой цДНК в качестве биомаркера выявления РТК и его прогрессирования получили и S. Rucciarelli и соавт., изучив различия концентраций опухолевой цДНК у здоровых добровольцев ($n = 55$), пациентов с аденомами толстой кишки ($n = 24$) и больных РТК различных стадий ($n = 136$). При пороговом значении уровня опухолевой цДНК 4,86 нг/мл чувствительность и специфичность метода в выявлении больных РТК составили 78,52 и 86,08 % соответственно [8]. В более новой работе при анализе мутационного статуса генов *TP53*, *APC*, *KRAS*, *BRAF*, *PIK3CA*, *FBXW7* и *SMAD4* в цДНК и в опухолевом материале 19 больных метастатическим РТК у 84,2 % пациентов в опухоли обнаружилась хотя бы 1 мутация в одном из перечисленных генов. Во всех случаях она была подтверждена и в цДНК (7 *KRAS*, 3 *TP53*, 3 *BRAF*, 2 *APC* и 1 *PIK3CA*). Как и в других исследованиях, более высокая концентрация цДНК здесь также была ассоциирована с низкими показателями общей выживаемости (при пороговом значении 2,5 нг/мл): 6,9 мес против 12,2 мес, $p = 0,0086$ [9].

Аналогичные результаты были получены и другими исследовательскими группами [10–15].

Однако нас интересует возможность использования цДНК в качестве предиктора прогрессирования после радикального лечения. Одной из первых работ, посвященных данному вопросу, явилось исследование F. Diehl и соавт., которые в 2008 г. опубликовали результаты мутационного анализа генов *APC*, *KRAS*, *PIK3CA* цДНК из 168 образцов крови от 18 больных РТК. Во всех образцах опухолевая цДНК определялась до хирургического лечения. У всех пациентов с выявляемой опухолевой цДНК в процессе наблюдения после операции в дальнейшем отмечено прогрессирование заболевания [14].

В исследовании T. Huang и соавт. применялась 85-генная панель для выявления цДНК в плазме крови у 30 больных до и после проведения хирургического лечения. Части пациентов проводилась адъювантная химиотерапия. Чаще всего мутации встречались в 4 генах: *TP53*, *APC*, *PIK3CA* и *KRAS*. В 83 % случаев отмечалось совпадение мутационного статуса цДНК первичной опухоли. До операции драйверные мутации были выявлены у 83 % пациентов, у всех после операции отмечено значимое снижение уровня опухолевой цДНК. У 5 больных мутации в цДНК не выявлены ни до, ни после хирургического лечения. Отмечена корреляция наличия цДНК в плазме крови с наличием после операции резидуальной опухоли [15].

J. Tie и соавт. со своей технологической платформой MPS (Safe-SeqS) решили проспективно оценить прогностическое значение мутационных изменений опухолевой цДНК, взятой через 4–10 нед после операции, у 250 больных РТК II стадии. При этом у 175 пациентов удалось взять образцы цДНК еще и через 3 мес после хирургического лечения. Предварительные результаты оценки были доложены в 2014 и 2015 гг. Хотя бы 1 мутация в перечисленных генах была обнаружена у всех больных. У 7 (77,8 %) из 9 пациентов с положительной цДНК после оперативного лечения развилось прогрессирование заболевания, тогда как в случае отсутствия цДНК в плазме крови после хирургического вмешательства прогрессирование заболевания развилось лишь у 7 (6,8 %) из 103 больных. Данная закономерность выявлялась независимо от степени инвазии опухолью стенки кишки (показатель «Т»). При этом у 50 % пациентов с прогрессированием заболевания опухолевая цДНК выявлялась в процессе наблюдения после операции. Также наличие опухолевой цДНК было значимо ассоциировано с короткой безрецидивной выживаемостью (ОР 25,7; $p < 0,001$). Авторы работы сделали вывод о возможности оценки уровня опухолевой цДНК в крови пациента в процессе наблюдения за развитием рецидива болезни [16].

Исследователи продолжили работу в этом направлении и в 2018 г. представили результаты по изучению прогностической роли цДНК при III стадии РТК.

Среди 98 пациентов, включенных в исследование и получивших адъювантную химиотерапию, у 20 % развилось прогрессирование заболевания при медиане наблюдения 21,1 мес. Также у 20 % больных после хирургического лечения цДНК продолжала определяться в крови; выживаемость таких пациентов была значимо ниже (ОР 3,52; $p = 0,004$). При наличии цДНК в крови пациентов после завершения адъювантной химиотерапии риск прогрессирования болезни был в 7 раз выше в сравнении с пациентами с отрицательной цДНК (ОР 7,14; $p < 0,001$) [17].

О прогностическом значении цДНК при III стадии РТК первыми сообщили М. Diehn и соавт. еще в 2017 г., исследовав существенную выборку больных. Для детекции цДНК у 145 больных РТК (86 — со II стадией, 59 — с III стадией) применялся метод секвенирования следующего поколения на платформе AVENIO (197 генов). Положительным тестом на цДНК в плазме крови считался вариант, когда в крови выявлялись мутации в генах, аналогичных первичной опухоли. Такой подход позволил выявить цДНК у 99 % больных. Циркулирующая в крови опухолевая ДНК после операции была выявлена только у 12 пациентов, из них у 11 (92 %) развилось прогрессирование заболевания, тогда как среди больных без цДНК прогрессирование заболевания развилось только у 9 (7 %). При медиане наблюдения 32,1 мес двухлетняя безрецидивная выживаемость составила 17 % в группе цДНК⁺ и 88 % в группе цДНК⁻ (ОР 10,3; 95 % доверительный интервал (ДИ) 2,3–46,9; $p < 0,00001$). Аналогичные прогностические показатели получены и в отношении времени до развития рецидива (ОР 20,6; 95 % ДИ 3,1–139,0; $p < 0,00001$) и общей выживаемости (ОР 3,4; 95 % ДИ 0,5–25,8; $p = 0,041$). Отрицательное прогностическое значение детекции цДНК после операции в отношении времени до развития рецидива проявлялось независимо от стадии болезни: при II стадии — ОР 23,1; 95 % ДИ 0,28–1900,4; $p < 0,00001$; при III стадии — ОР 17,9; 95 % ДИ 2,7–117,3; $p < 0,00001$ [18].

В другом исследовании также подтверждена прогностическая роль цДНК при резектабельных стадиях РТК, но не для опухолей с микросателлитной нестабильностью. В этой группе больных в 5 (62,5 %) из 8 наблюдений определялась цДНК после операции, и только у 1 пациента было зарегистрировано прогрессирование болезни [19].

В 2017 г. были представлены результаты проспективного многоцентрового исследования по изучению прогностической роли цДНК у больных местно-распространенным РТК, которым проводилась предоперационная химиолучевая терапия (ХЛТ). Всего в исследование было включено 159 пациентов со стадией Т3–4 или N⁺, забор крови на цДНК проводился перед началом ХЛТ, перед операцией и через 4–10 нед после операции. Адъювантная терапия была назначена

102 (64,1 %) пациентам. У 122 (77 %) больных цДНК выявлялась до начала предоперационного лечения, после операции — только у 19 (11,9 %), и у 11 (58 %) из них в дальнейшем развилось прогрессирование болезни при медиане наблюдения 22 мес. В группе пациентов с отрицательным результатом теста на цДНК после операции прогрессирование болезни развилось только у 12 (8,6 %) из 140 (ОР 12, $p < 0,001$). Авторы исследования заметили, что, несмотря на проведение адъювантной химиотерапии, положительные значения цДНК после операции демонстрируют значимый предиктивный эффект в отношении развития прогрессирования болезни (ОР 10, $p < 0,001$ — в группе адъювантной химиотерапии и ОР 16, $p < 0,001$ — в группе наблюдения). Аналогичные предикторные свойства цДНК отмечены и в группе полного патоморфологического эффекта (ОР 14, $p = 0,014$) и среди пациентов с N⁺ (ОР 11, $p < 0,001$) [20]. На ASCO-2018 L. Yang и соавт. лишь частично подтвердили результаты предыдущего исследования. Авторы из Китая также оценили прогностическую роль цДНК при раке прямой кишки, у пациентов, которым проводилась предоперационная ХЛТ. Оказалось, что уровень цДНК перед началом ХЛТ не помогает предсказать ответ на предоперационный этап лечения, однако определение цДНК в плазме крови после 2-го этапа — хирургического лечения — помогало значимо предсказать высокий риск прогрессирования болезни [21].

Высокий потенциал цДНК по выявлению резидуальной болезни отмечен и в популяции больных метастатическим РТК после резекций печени. Выделение цДНК в плазме крови 54 больных с помощью метода секвенирования следующего поколения панели из 30 генов до и после операции по удалению метастазов в печени показало положительные результаты у 80 % пациентов до операции и у 44 % — после нее. В последнем случае медиана доли мутантных аллелей генов от всей цДНК составила 0,16 % (от 0,01 до 20 %). При минимальном сроке наблюдения 12 мес чувствительность теста по выявлению резидуальной болезни по цДНК составила 58 % (95 % ДИ 41–74), а специфичность — 100 % (95 % ДИ 66–100). Среди 43 пациентов после радикальной (R0) операции положительный тест по цДНК в послеоперационном периоде значимо коррелировал с безрецидивной выживаемостью (ОР 3,1; 95 % ДИ 1,7–9,1; $p = 0,002$): двухлетняя безрецидивная выживаемость составила 0 % в группе цДНК⁺ и 47 % в группе цДНК⁻ [22]. Аналогично группа авторов из Австралии в 2016 г. представила результаты по ухудшению безрецидивной выживаемости при выявлении цДНК после удаления метастазов в печени (ОР 13; 95 % ДИ 19–325; $p < 0,001$). При этом цДНК обнаруживалась на 3 мес раньше выявления радиологического прогрессирования [23].

Другой подход к детекции цДНК после хирургического лечения — не по мутациям, а по меткам

метиляции генов *BCAT1* или *IKZF1* — был проспективно изучен D. Murray и соавт. Авторы определяли цДНК по данным маркерам у 172 больных РТК в течение 12 мес с момента радикального лечения. При медиане наблюдения 37,1 мес у 23 (13,4 %) пациентов выявлено прогрессирование заболевания, а 10 (5,8 %) человек погибли от РТК. У 16 % больных выявлялась цДНК после операции. Наличие по данному фактору резидуальной опухоли оказалось независимым прогностическим признаком в отношении выживаемости без прогрессирования (ОР 3,8; 95 % ДИ 1,5–9,5; $p = 0,004$), т.е. риск прогрессирования при положительном тесте на цДНК был в 3,8 раза выше, чем при отрицательном [24].

В систематическом обзоре исследований, посвященных изучению прогностической роли цДНК при РТК, включившем данные 2541 пациента из 22 исследований [25], было показано следующее. Во-первых, в качестве генов, в которых определялись мутации в цДНК, в 6 работах фигурировал только ген *KRAS*, чаще встречались комбинации генов — *RAS*, *BRAF*, *TP53* и *APC*. В качестве эпигенетических маркеров цДНК преобладали исследования с метилированием генов *HLTF* и *HPP1*. Другие панели включали *HPP1*, *HLTF* и *hMLH1* — в исследовании M. Wallner и соавт.; *APC*, *hMLH1* и *HLTF* — в исследовании W.K. Leung и соавт.; *TAC1*, *SEPT9* и *NELL1* — в работе C. Tham и соавт.; *AGBL4*, *FL11* и *TWIST1* — в работе P.C. Lin и соавт., *SST* — в исследовании Y. Liu и соавт., *APC* и *RASSF1A* — в работе D. Matthaios и соавт. [26–31]. Во-вторых, в 10 исследованиях в качестве источника цДНК изучалась плазма крови, в 7 — сыворотка, в 5 исследованиях об источнике не сообщалось. Преобладающим методом детекции мутаций являлась полимеразная цепная реакция, изучения метилирования — methylation-specific полимеразная цепная реакция и MethyLight. Авторы обзорной статьи также отметили, что в работе B.M. Ryan и соавт. по результатам многофакторного анализа наличие мутаций в гене *KRAS* в плазме крови в послеоперационном периоде обладало большей прогностической силой в отношении безрецидивной выживаемости, чем стадия заболевания [32]. С другой стороны, если выделять цДНК только по мутации в гене *KRAS*, взяв кровь на 3-и сутки после операции по поводу I–III стадий болезни, не всегда получается выявить корреляцию данного параметра с риском прогрессирования заболевания, как это отмечено в исследовании U. Lindfors и соавт. [33]. Это может быть связано как с коротким временным интервалом между заборами крови для анализа цДНК (всего 3 дня), так и с ограничением панели генов только мутациями *KRAS*. Увеличение диагностической панели до 3 генов (*APC*, *KRAS*, *TP53*) позволило подтвердить значимость корреляции ($p < 0,001$) положительного значения теста на цДНК и развития прогрессирования после хирургического лечения

пациентов с I–III стадиями [34]. Группа исследователей под руководством J. Tie, о работе которых уже было написано выше, попыталась ограничить панель для детекции цДНК также 3 генами — *APC*, *KRAS*, *TP53*. Им удалось подтвердить при II стадии болезни значимую зависимость безрецидивной выживаемости и наличия цДНК в плазме крови ($p < 0,01$) даже на ограниченной диагностической панели. При этом по результатам многофакторного анализа наличие цДНК обладало значимым отрицательным прогностическим влиянием независимо от значения параметра T, числа удаленных лимфатических узлов, стадии, наличия лимфоваскулярной инвазии [35].

Применение тест-систем, основанных на определении метилирования генов, в качестве средства детекции цДНК по результатам метаанализа также подтвердило корреляцию безрецидивной выживаемости и наличия цДНК при РТК I–III стадий, а также независимое влияние цДНК на выживаемость по данным многофакторного анализа, если изучается метилирование как минимум 2 генов [26, 36], но не одного гена *SEPT9* [37]. Исключением могут являться работы Y. Liu и соавт., P.C. Lin и соавт. В 1-й работе при применении тест-системы по детекции цДНК, основываясь на результатах метилирования 6 генов, только метилирование гена *SST* в плазме крови после хирургического лечения обладало независимым влиянием на прогноз во всей группе больных. Однако после разделения пациентов на подгруппы в зависимости от стадии заболевания (II и III) влияние данного фактора на прогноз было потеряно [30]. Во 2-й работе также не удалось подтвердить прогностическое значение цДНК, когда ее выделяли, основываясь лишь на метилировании генов *AGBL4*, *FL11* и *TWIST1* [29].

Таким образом, исследования опухолевой цДНК показывают обнадеживающие результаты применения последней в качестве маркера резидуальной опухоли при РТК. Наилучшие результаты в данной группе больных демонстрируют методы детекции цДНК, основанные на изучении мутационного статуса генов, а не на выявлении эпигенетических нарушений (метиляции).

В 2018 г. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России совместно с ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения РАН» при координации ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» в рамках экспериментального государственного задания Минздрава России инициировали научно-исследовательскую работу «Разработка тест-системы для диагностики и мониторинга эффективности проводимого лечения злокачественных новообразований различной локализации на основе анализа циркулирующей в крови пациентов опухолевой ДНК». В основе тест-системы

лежит принцип выделения цДНК, основанный на идентификации наиболее частых соматических мутаций, специфичных для той или иной нозологии. В задачи по валидации тест-системы входит определение не только конкордантности мутационного статуса опухолевого материала цДНК в плазме крови, но и прогностического значения применения тест-системы при различных стадиях болезни. В рамках данной работы одна из подгрупп пациентов включает больных РТК.

Статистическая гипотеза проекта состоит из 2 этапов:

- 1) с целью улучшения конкордантности с 80 до 93 % при $\alpha = 0,01$ и мощности исследования 90 % необходимо сравнить первичную опухоль и цДНК как минимум у 90 больных с одной нозологией. Учитывая необходимость изучения данной тест-системы у пациентов 8 нозологий, общее число больных должно составить 720;
- 2) с целью подтверждения прогностического влияния наличия в крови цДНК на выживаемость без прогрессирования для подсчета статистической гипотезы необходимо принять во внимание тот факт, что число больных, положительных по цДНК, составит 10 % от всей популяции; для получения различий в показателях однолетней выживаемости без прогрессирования с 60 до 90 % при длительности исследования 2 года, $\alpha = 0,01$, мощности исследования 90 % и потере данных 10 % пациентов необходимо включение в исследование 265 больных с одной нозологией. Учитывая интерес в отношении 8 нозологий, общее число пациентов для данной работы составит 2120.

Для подтверждения конкордантности мутационного статуса опухоли и цДНК в программу включали пациентов с любой стадией заболевания, которым не проводилось специфического противоопухолевого лечения и чей гистологический материал был доступен для мутационного анализа, для изучения прогностического значения цДНК – пациентов с любой стадией заболевания, которым выполнено хирургическое удаление всех проявлений болезни.

На момент написания статьи (июнь 2018 г.) материал по группе больных РТК собран у 310 пациентов с различными стадиями заболевания (I–III стадии – 210 пациентов, IV стадия – 100, из них 55 – после метастазэктомии в печени). Таким образом, в анализ по определению прогностического значения цДНК войдет 265 пациентов с I–III стадиями и после метастазэктомии. Результаты работы ожидаются в конце 2019 г. При подтверждении прогностических способностей и регистрации данной тест-системы онкологи получат удобный инструмент выделения подгруппы пациентов, которым не требуется или, наоборот, обязательно проведение адъювантной химиотерапии. Определение чувствительности тест-системы при различных стадиях РТК позволит оценить потенциальные скрининговые возможности данного подхода.

В заключение хочется сказать, что развитие молекулярной генетики позволило значимо улучшить результаты лечения пациентов со злокачественными опухолями. И радует то, что в РФ увеличивается число генетических лабораторий, которые работают с онкологами не только при выполнении стандартных тестов на определение различных молекулярно-генетических биомаркеров, но и при проведении клинических исследований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2016 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2018. 250 p. (In Russ.)].
2. Gunderson L.L., Jessup J.M., Sargent D.J. et al. Revised TN categorization for colon cancer based on national survival outcomes data. *J Clin Oncol* 2010;28(2):264–71. PMID: 19949014. DOI: 10.1200/JCO.2009.24.0952.
3. Adam R., Aloia T., Figueras J. et al. Liver-MetSurvey: analysis of clinicopathologic factors associated with the efficacy of pre-operative chemotherapy in 2,122 patients with colorectal liver metastases. *J Clin Oncol* 2006;24(18 Suppl):3521.
4. Siravegna G., Mussolin B., Buscarino M. et al. Clonal evolution and resistance to EGFR blockade in the blood of colorectal cancer patients. *Nat Med* 2015;21(7):827. PMID: 26151329. DOI: 10.1038/nm0715-827b.
5. Hamzehzadeh L., Yousefi M., Ghaf-fari S.H. Colorectal cancer screening: a comprehensive review to recent non-invasive methods. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res* 2017;11(3):250–61. PMID: 28989593.
6. Dickinson B.T., Kisiel J., Ahlquist D.A., Grady W.M. Molecular markers for colorectal cancer screening. *Gut* 2015;64(9):1485–94. PMID: 25994221. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308075.
7. Spindler K.L.G., Appelt A.L., Pallisgaard N. et al. Cell-free DNA levels in colorectal cancer patients treated with irinotecan, healthy controls, and non-cancer patients with comorbidity. *J Clin Oncol* 2014; 32(5 Suppl):3559.
8. Pucciarelli S., Enzo M., Agostini M. et al. Cell-free circulating DNA as a promising marker of colorectal cancer detection and progression. *J Clin Oncol* 2009; 27(15 Suppl):11059.
9. Tie J., Kinde I., Wang Y. et al. Circulating tumor DNA (ctDNA) as a marker of recurrence risk in stage II colon cancer (CC). *J Clin Oncol* 2014;32(5 Suppl):11015.
10. Diehl F., Li M., Dressman D. et al. Detection and quantification of mutations in the plasma of patients with colorectal tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:16368–73. PMID: 16258065. DOI: 10.1073/pnas.0507904102.

11. Danese E., Montagnana M., Minicozzi A.M. et al. Real-time polymerase chain reaction quantification of free DNA in serum of patients with polyps and colorectal cancers. *Clin Chem Lab Med* 2010;48(11):1665–8. PMID: 20704532. DOI: 10.1515/CCLM.2010.301.
12. Frattini M., Gallino G., Signoroni S. et al. Quantitative and qualitative characterization of plasma DNA identifies primary and recurrent colorectal cancer. *Cancer Lett* 2008;263:170–81. PMID: 18395974. DOI: 10.1016/j.canlet.2008.03.021.
13. Kopreski M.S., Benko F.A., Borys D.J. et al. Somatic mutation screening: identification of individuals harboring K-ras mutations with the use of plasma DNA. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(11):918–23. PMID: 10841827
14. Diehl F., Schmidt K., Choti M.A. et al. Circulating mutant DNA to assess tumor dynamics. *Nat Med* 2008;14(9):985–90.
15. Huang T., Xia L., Xu M. et al. Dynamic monitoring of driver gene mutation profiles in plasma cfDNA using an 85 gene panel for postoperative prognosis in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2018;36(Suppl):e15536.
16. Tie J., Wang Y., Kinde I. et al. Circulating tumor DNA (ctDNA) in nonmetastatic colorectal cancer (CRC): potential role as a screening tool. *J Clin Oncol* 2015; 33(3 Suppl):518.
17. Tie J., Cohen J., Wang Y. et al. Serial circulating tumor DNA (ctDNA) analysis as a prognostic marker and a real-time indicator of adjuvant chemotherapy (CT) efficacy in stage III colon cancer (CC). *J Clin Oncol* 2018;36(Suppl):3516.
18. Diehn M., Alizadeh A.A., Adams H.-P. et al. Early prediction of clinical outcomes in resected stage II and III colorectal cancer (CRC) through deep sequencing of circulating tumor DNA (ctDNA). *J Clin Oncol* 2017;35(15 Suppl):3591.
19. Li L., Zhou W., Li C. et al. Analysis of circulating tumor DNA to monitor disease status in colorectal cancer after surgery. *J Clin Oncol* 2018;36(Suppl):e15583.
20. Tie J., Cohen J., Wang Y. et al. The potential of circulating tumor DNA (ctDNA) to guide adjuvant chemotherapy decision making in locally advanced rectal cancer (LARC). *J Clin Oncol* 2017;35(Suppl):3521.
21. Yang L., Wang Y., Shen L. et al. Predicting treatment outcome of rectal cancer patients underwent neoadjuvant chemoradiotherapy by ctDNA: the potential use of ctDNA monitoring as organ-sparing approach. *J Clin Oncol* 2018;36(Suppl): 3608.
22. Overman M.J., Vauthey J.-N., Aloia T.A. et al. Circulating tumor DNA (ctDNA) utilizing a high-sensitivity panel to detect minimal residual disease post liver hepatectomy and predict disease recurrence. *J Clin Oncol* 2017;35(Suppl):3522.
23. Tie J., Wang Y., Springer S. et al. Serial circulating tumor DNA (ctDNA) and recurrence risk in patients (pts) with resectable colorectal liver metastasis (CLM). *J Clin Oncol* 2016;34(Suppl):e15131.
24. Murray D., Young G.P., Pedersen S.K. et al. A prospective cohort study in colorectal cancer assessing the relationship between post-surgery detection of methylated BCAT1 or IKZF1 ctDNA and risk for residual disease and survival. *J Clin Oncol* 2018;36(Suppl):3596.
25. Fan G., Zhang K., Yang X. et al. Prognostic value of circulating tumor DNA in patients with colon cancer: Systematic review. *PLoS One* 2017;12(2):e0171991. PMID: 28187169. DOI: 10.1371/journal.pone.0171991.
26. Tham C., Chew M., Soong R. et al. Post-operative serum methylation levels of TAC1 and SEPT9 are independent predictors of recurrence and survival of patients with colorectal cancer. *Cancer* 2014;120(20):3131–41. PMID: 24925595. DOI: 10.1002/ncr.28802.
27. Leung W.K., To K.F., Man E.P.S. et al. Quantitative detection of promoter hypermethylation in multiple genes in the serum of patients with colorectal cancer. *Am J Gastroenterol* 2005;100(10):2274–9. PMID: 16181380. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.50412.x.
28. Wallner M., Herbst A., Behrens A. et al. Methylation of serum DNA is an independent prognostic marker in colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12(24): 7347–52. PMID: 17189406. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-1264.
29. Lin P.-C., Lin J.-K., Lin C.-H. et al. Clinical relevance of plasma DNA methylation in colorectal cancer patients identified by using a genome-wide high-resolution array. *Ann Surg Oncol* 2015; 3(Suppl):1419–27.
30. Liu Y., Chew M.H., Tham C.K. Methylation of serum SST gene is an independent prognostic marker in colorectal cancer. *Am J Cancer Res* 2016;6(9):2098–108. PMID: 27725914.
31. Matthaios D., Balgkouranidou I., Karayiannakis A. et al. Methylation status of the APC and RASSF1 a promoter in cell-free circulating DNA and its prognostic role in patients with colorectal cancer. *Oncol Lett* 2016;12(1):748–56. PMID: 27347211. DOI: 10.3892/ol.2016.4649.
32. Ryan B.M., Lefort F., McManus R. et al. A prospective study of circulating mutant KRAS2 in the serum of patients with colorectal neoplasia: strong prognostic indicator in postoperative follow up. *Mol Pathol* 2003;56(3):172–9.
33. Lindfors U., Zetterquist H., Papadogiannakis N., Olivecrona H. Persistence of KRAS mutations in plasma after colorectal tumor resection. *Anticancer Res* 2005;25:657–61.
34. Wang J.-Y., Hsieh J.-S., Chang M.-Y. et al. Molecular detection of APC, KRAS, and p53 mutations in the serum of colorectal cancer patients as circulating biomarkers. *World J Surg* 2004;28(7):721–6. PMID: 15185002. DOI: 10.1007/s00268-004-7366-8.
35. Tie J., Wang Y., Tomasetti C. et al. Circulating tumor DNA analysis detects minimal residual disease and predicts recurrence in patients with stage II colon cancer. *Sci Transl Med* 2016;8(346):346ra92. PMID: 27384348. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaf6219.
36. Herbst A., Wallner M., Rahmig K. et al. Methylation of helicase-like transcription factor in serum of patients with colorectal cancer is an independent predictor of disease recurrence. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21(5):565–9. PMID: 19282772. DOI: 10.1097/MEG.0b013e328318ecf2.
37. Lee H.S., Hwang S.M., Kim T.S. et al. Circulating methylated septin 9 nucleic acid in the plasma of patients with gastrointestinal cancer in the stomach and colon. *Transl Oncol* 2013;6(3):290–6. PMID: 23730408.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ORCID авторов/ORCID of authors

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

С.А. Тюляндин/S.A. Tjulandin: <https://orcid.org/0000-0001-9807-2229>

Статья поступила: 31.08.2018. **Принята к публикации:** 03.10.2018.

Article received: 31.08.2018. **Accepted for publication:** 03.10.2018.

Профиль токсических проявлений программы полирадиомодификации в схемах комбинированного лечения рака прямой кишки

Ю.А. Барсуков, О.А. Власов, С.И. Ткачев, С.С. Гордеев

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

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

Цель исследования — изучить профиль токсических проявлений программы полирадиомодификации в схемах комбинированного лечения больных раком прямой кишки.

Материалы и методы. Исследование основано на ретроспективном анализе проспективно собранной базы данных. Включались пациенты с резектабельным раком прямой кишки и стадиями заболевания cT2–3N0M0 и cT2–3N1–2M0. Программа полирадиомодификации состояла из курса лучевой терапии 5×5 Гр с использованием следующих радиомодификаторов: 2-кратное внутриректальное введение биополимерной композиции с метронидазолом (МЗ) (10 г/м^2), 3-кратная внутримышечная локальная гипертермия (дни 3–5) и пероральный прием капецитабина (Кап).

Результаты. В исследование включен 241 пациент. Установлено, что в процессе проведения комбинированного лечения в сочетании с программой полирадиомодификации токсические проявления диагностированы не более чем у 33,2 % пациентов. Наиболее часто отмечались гастроинтестинальная токсичность (28,6 %) и нейротоксичность (17,4 %); при использовании Кап14 + МЗ в схеме полирадиомодификации токсические проявления диагностировались достоверно ($p = 0,0038$) чаще, чем при использовании схемы Кап5 + МЗ. В то же время добавление к схемам лечения Кап14 и Кап5 локальной сверхвысокочастотной гипертермии не приводило к достоверному увеличению ($p = 0,146$) частоты токсических проявлений (44,2 и 31,5 % соответственно). Показатели гастроинтестинальной токсичности III степени во всех группах больных достоверно не различались ($p = 0,16$).

Выводы. Программа полирадиомодификации, включенная в схему комбинированного лечения больных раком прямой кишки, обладает приемлемым профилем токсичности и может быть применена для улучшения отдаленных результатов комбинированного метода лечения больных раком прямой кишки.

Ключевые слова: рак прямой кишки, комбинированное лечение, полирадиомодификация, токсичность

Для цитирования: Барсуков Ю.А., Власов О.А., Ткачев С.И., Гордеев С.С. Профиль токсических проявлений программы полирадиомодификации в схемах комбинированного лечения рака прямой кишки. Онкологическая колопроктология 2018;8(3):17–25.

DOI: 10.17650/2220-3478-2018-8-3-17-25

Toxicity profile of polyradiomodification therapy used in the combination treatment for rectal cancer

Yu.A. Barsukov, O.A. Vlasov, S.I. Tkachev, S.S. Gordeev

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

Objective: to analyze the spectrum of toxic reactions associated with various polyradiomodification regimens used in the combination therapy for rectal cancer.

Materials and methods. We have conducted a retrospective analysis of the data from a prospectively collected database. We included patients with stages cT2–3N0M0 and cT2–3N1–2M0 resectable rectal cancer. Polyradiomodification regimens included a course of radiotherapy (5×5 Gy) with the following radiomodifiers: rectal administration of a biopolymer composition containing metronidazole (MZ) at a dose of 10 g/m^2 (twice), intracavitary local microwave hyperthermia (three times on days 3–5) and oral capecitabine (Cap).

Results. The study included 241 participants. Toxic reactions were observed in less than 33.2 % of patients receiving polyradiomodification as a part of combination therapy. The most common adverse events were gastrointestinal toxicity and neurotoxicity, diagnosed in 28.6 % and 17.4 % of cases respectively. The frequency of toxic reactions was significantly higher in patients receiving Cap14 + MZ regimen than in those receiving Cap5 + MZ regimen ($p = 0.0038$). However, the inclusion of microwave hyperthermia in both Cap5 and Cap14 therapeutic regimens had no impact on the frequency of toxic reactions (44.2 and 31.5 % respectively, $p = 0.146$). The proportion of patients with grade III gastrointestinal toxicity did not significantly vary across the groups ($p = 0.16$).

Conclusion. The course of polyradiomodification included into the combination therapy for rectal cancer has an acceptable toxicity profile and can be used to improve long-term outcomes of combination treatment for rectal cancer.

Key words: rectal cancer, combination therapy, polyradiomodification, toxicity

For citation: Barsukov Yu.A., Vlasov O.A., Tkachev S.I., Gordeev S.S. Toxicity profile of polyradiomodification therapy used in the combination treatment for rectal cancer. *Onkologicheskaya Koloproktologiya = Colorectal Oncology* 2018;8(3):17–25.

Введение

Хирургический метод, являющийся основным в лечении рака прямой кишки (РПК), на рубеже XXI века столкнулся с серьезной проблемой — отсутствием весомых успехов в улучшении отдаленных результатов лечения. Внедренная R.J. Heald (1999) и практически повсеместно используемая технология выполнения оперативного вмешательства при РПК в объеме тотальной мезоректумэктомии позволила снизить частоту локорегионарных рецидивов РПК [1]. Однако данная технология не предполагает удаления метастатически пораженных лимфатических узлов латеральной группы и блокировки механизмов интраоперационной лимфогематогенной диссеминации опухоли. Поэтому при использовании только тотальной мезоректумэктомии при выполнении радикальных оперативных вмешательств невозможно полноценно блокировать механизмы реализации локорегионарных рецидивов рака.

Определенные надежды на улучшение результатов хирургического метода лечения возлагались и отчасти оправдались при использовании комбинированных методов лечения с применением неoadъювантной лучевой терапии у больных операбельным РПК. Однако в опубликованном N.N. Rahbari и соавт. (2013) метаанализе, включавшем 17 проспективных рандомизированных исследований, в которых сравнивались результаты в 2 группах больных ($n = 8568$), получивших предоперационную лучевую терапию с последующей операцией и 1 хирургическое вмешательство, не выявлено улучшения отдаленных результатов комбинированного метода лечения [2].

Наряду с совершенствованием методик лучевого воздействия продолжает изучаться и применение различных химиотерапевтических препаратов в схемах комбинированного лечения. В настоящее время химиолучевая терапия рекомендована в качестве стандарта в лечении многих злокачественных новообразований, в том числе и РПК (рекомендации NCCN, ESMO). Однако проведенный метаанализ результатов 5 рандомизированных проспективных исследований по применению неoadъювантной лучевой терапии по сравнению с предоперационным химиолучевым лечением резектабельного РПК не выявил различий в отдаленных результатах лечения между этими 2 группами пациентов [2].

Одним из перспективных направлений в повышении эффективности лучевой, а следовательно, и комбинированной терапии является применение радиосенсибилизирующих средств, селективно повышающих радиочувствительность опухоли. К таким радиомодификаторам относятся локальная сверхвы-

сокочастотная гипертермия (СВЧ-ГТ), производные электроноакцепторных соединений (в частности метронидазол (МЗ)) и некоторые противоопухолевые препараты.

Однако применение одного модификатора (например, локальной СВЧ-ГТ или МЗ) в схемах комбинированного лечения, несмотря на полученные первоначально весьма обнадеживающие результаты (снижение частоты локорегионарных рецидивов, уменьшение размеров опухоли) при РПК, не нашло широкого распространения в клинической практике из-за отсутствия улучшения отдаленных результатов лечения по сравнению с применением одной лучевой терапии, особенно у пациентов с локализацией рака в нижеампулярном отделе прямой кишки [3, 4].

Перспективным направлением в улучшении отдаленных результатов лечения является предложенная С.П. Ярмоненко (1982) концепция полирадиомодификации, включающая сочетанное применение нескольких радиомодифицирующих агентов, обладающих разнонаправленными векторами противоопухолевого действия [5]. Данная концепция была реализована в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России путем создания новых вариантов комбинированного лечения, включающих применение таких модификаторов лучевого воздействия, как локальная СВЧ-ГТ, МЗ в составе биополимерной композиции для внутриректального подведения и пероральный прием капецитабина (Кап) (патенты РФ № 2 367 489, 2 311 909, 2 477 641) [6–8].

Поскольку созданные варианты комбинированного лечения РПК с включением программы полирадиомодификации не имеют аналогов в отечественной и зарубежной онкопроктологии, актуальным является изучение токсических проявлений при использовании данных программ лечения.

Цель исследования — изучить токсические проявления при комбинированном лечении РПК с использованием программы полирадиомодификации и оценить профиль ее безопасности.

Материалы и методы

Комбинированное лечение с применением полирадиомодификации применено у 241 пациента с резектабельным РПК стадий T2–3N0M0 и T2–3N1–2M0. Всем больным в плане комбинированного лечения проводилась предоперационная крупнофракционная интенсивно-концентрированная лучевая терапия с ежедневным облучением в разовой очаговой дозе 5 Гр до суммарной очаговой дозы 25 Гр. Третий, 4-й и 5-й сеансы облучения дополнялись

60-минутными сеансами внутриводостной локальной СВЧ-ГТ при температуре 42,5–45,0 °С. На 3-м и 5-м сеансах облучения выполнялось внутриводостное введение содержащей МЗ биополимерной композиции из расчета 10 г/м² поверхности тела с последующей экспозицией в течение 8 ч на фоне проведения сопроводительной терапии. При наличии выраженного опухолевого стеноза или при высокой локализации опухоли в прямой кишке сеансы СВЧ-ГТ не проводились. Кап принимался перорально в период проведения лучевой терапии первоначально в радиосенсибилизирующей дозе 1,5 г/м² в 1–5-й дни, а затем в лечебной (2 г/м²) в течение 2 нед. Оперативное вмешательство выполнялось через 3–4 нед после завершения облучения на фоне химиотерапии Кап в течение 5 сут (Кап5) и через 4–6 нед после завершения облучения на фоне химиотерапии Кап в течение 14 сут (Кап14). Объем операции определялся локализацией опухоли и не зависел от вариантов полирадиомодификации в схемах комбинированного лечения.

Токсические проявления в процессе проведения комбинированного лечения в сочетании с программой полирадиомодификации оценивались в соответствии с общепринятыми критериями токсичности Национального института рака США (NCI–CTC v. 4.0, 2009) [9]. Для каждого больного, включенного в программу комбинированного лечения, изучены следующие виды токсичности согласно шкале Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) и European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC): гастроинтестинальная (тошнота, рвота, диарея), гематологическая,

аллергическая, неврологическая, гепатологическая, кардиологическая, кожная [10, 11].

Результаты

Из 241 пациента у 80 (33,2 %) диагностированы токсические проявления в процессе проведения комбинированного лечения. Частота токсических проявлений в зависимости от вариантов программы полирадиомодификации в схемах комбинированного лечения РПК представлена в табл. 1.

Как видно из представленной таблицы, при использовании Кап14 + МЗ в схеме полирадиомодификации токсические проявления диагностируются достоверно ($p = 0,0038$) чаще, чем при использовании схемы Кап5 + МЗ, что связано с более продолжительным лечением Кап (в течение 2 нед) и увеличением дозы препарата (с 1500 до 2000 мг/м²). В то же время добавление к схемам лечения Кап14 и Кап5 с локальной СВЧ-ГТ не приводило к достоверному увеличению ($p = 0,146$) частоты токсических проявлений (44,2 и 31,5 % соответственно).

Частота различных токсических проявлений при использовании программы полирадиомодификации в схемах комбинированного лечения РПК представлена в табл. 2.

Как видно из представленной таблицы, наиболее часто диагностированы гастроинтестинальная токсичность (28,6 %) и нейротоксичность (17,4 %).

Характеристика гастроинтестинальной токсичности в зависимости от вариантов программы полирадиомодификации представлена в табл. 3.

Таблица 1. Частота токсических проявлений в зависимости от вариантов программы полирадиомодификации в схемах комбинированного лечения рака прямой кишки

Table 1. Frequency of toxic reactions depending on the polyradiomodification regimen used in the combination therapy for rectal cancer

Вариант программы полирадиомодификации Polyradiomodification regimen	Число пациентов, <i>n</i> Number of patients, <i>n</i>	Частота проявления токсичности, <i>n</i> (%) Toxicity frequency, <i>n</i> (%)
Кап14 + МЗ Cap14 + MZ	30	15 (50,0)*
Кап5 + МЗ Cap5 + MZ	86	19 (22,1)
Кап14 + МЗ + СВЧ-ГТ Cap14 + MZ + MW-HT	52	23 (44,2)
Кап5 + МЗ + СВЧ-ГТ Cap5 + MZ + MW-HT	73	23 (31,5)
Всего Total	241	80 (33,2)

Примечание. Кап5 – 5-дневный прием капецитабина в радиосенсибилизирующей дозе 1,5 г/м² поверхности тела; Кап14 – 14-дневный прием капецитабина в лечебной дозе 2 г/м² поверхности тела; МЗ – внутриводостное введение биополимерной композиции с метронидазолом из расчета 10 г/м² поверхности тела; СВЧ-ГТ – локальная сверхвысокочастотная гипертермия в течение 3 дней; * $p < 0,05$ различие достоверно по отношению к Кап5 + МЗ ($p = 0,0038$).

Note. Cap5 – 5-day course of capecitabine in a radiosensitizing dose (1.5 g/m² body surface); Cap14 – 14-day course of capecitabine in a therapeutic dose (2 g/m² body surface); MZ – rectal administration of a biopolymer composition containing metronidazole at a dose of 10 g/m² body surface; MW-HT – 3-day course of local microwave hyperthermia; * $p < 0.05$ significant difference compared to the Cap5 + MZ group ($p = 0.0038$).

Таблица 2. Частота различных токсических проявлений при использовании программы полирадиомодификации в схемах комбинированного лечения рака прямой кишки

Table 2. Frequency of toxic reactions in response to polyradiomodification used in the combination therapy for rectal cancer

Вид токсичности (на всю группу полирадиомодификации), <i>n</i> = 241 Toxic reaction (in all patients receiving polyradiomodification), <i>n</i> = 241	Частота проявления токсичности, <i>n</i> (%) Toxicity frequency, <i>n</i> (%)
Гастроинтестинальная Gastrointestinal toxicity	69 (28,6)
Нейротоксичность Neurotoxicity	42 (17,4)
Гепатологическая Hepatotoxicity	6 (2,5)
Гематологическая Hematologic toxicity	4 (1,6)
Кожная Skin toxicity	2 (0,8)
Кардиотоксичность Cardiotoxicity	2 (0,8)
<i>Всего</i> <i>Total</i>	125 (100)*

*У 45 пациентов возникло несколько токсических проявлений.

*Forty-five patients had more than one type of toxic reaction.

Таблица 3. Гастроинтестинальная токсичность в зависимости от вариантов программы полирадиомодификации в схеме комбинированного лечения рака прямой кишки

Table 3. Frequency of gastrointestinal toxicity depending on the polyradiomodification regimen used in the combination therapy for rectal cancer

Вариант программы полирадиомодификации Polyradiomodification regimen	Число пациентов с гастроинтестинальной токсичностью, <i>n</i> (%) Number of patients with gastrointestinal toxicity, <i>n</i> (%)	Вид гастроинтестинальной токсичности, <i>n</i> (%)* Type of gastrointestinal toxicity, <i>n</i> (%)*		
		Тошнота Nausea	Рвота Vomiting	Диарея Diarrhea
Кап5 + МЗ (<i>n</i> = 86) Cap5 + MZ (<i>n</i> = 86)	19 (22,1)	10 (11,6)	8 (9,3)	4 (4,7)
Кап5 + МЗ + СВЧ-ГТ (<i>n</i> = 73) Cap5 + MZ + MW-HT (<i>n</i> = 73)	18 (24,7)	10 (13,7)	8 (11,0)	3 (4,1)
Кап14 + МЗ (<i>n</i> = 30) Cap14 + MZ (<i>n</i> = 30)	12 (40,0)	7 (23,3)	5 (16,7)	5 (16,7)
Кап14 + МЗ + СВЧ-ГТ (<i>n</i> = 52) Cap14 + MZ + MW-HT (<i>n</i> = 52)	20 (38,5)	9 (17,3)	12 (23,1)	9 (17,3)
<i>Всего</i> (<i>n</i> = 241) <i>Total</i> (<i>n</i> = 241)	69 (28,6)	36 (14,9)	33 (13,7)	21 (8,7)

*Доли в процентах рассчитаны по отношению к общему числу больных в каждой группе.

*Percentages were calculated using the total number of patients in each group as denominator.

Как видно из представленной таблицы, гастроинтестинальная токсичность достоверно чаще диагностирована в группах с Кап14 по сравнению с группами с Кап5 — как с СВЧ-ГТ ($p = 0,0982$), так и без нее ($p = 0,0563$). Всего гастроинтестинальная токсичность при лечении с Кап14 была диагностирована у 32 (39 %) из 82 пациентов, в то время как при Кап5 — у 37 (23,3 %) из 159, т. е. с достоверным различием ($p = 0,0104$).

При использовании Кап5 тошнота диагностирована у 20 (12,6 %) из 159 больных, а при использовании Кап14 — у 16 (19,5 %) из 82, без достоверных различий ($p = 0,1525$).

По частоте развития рвоты различия достоверны лишь между группами Кап14 + МЗ + СВЧ-ГТ и Кап5 + МЗ ($p = 0,0259$).

Частота выявления диареи в группе Кап14 + МЗ + СВЧ-ГТ достигала 17,3 % и достоверно преобладала

Таблица 4. Степень тяжести гастроинтестинальной токсичности в зависимости от варианта полирадиомодификации в схемах комбинированного лечения рака прямой кишки**Table 4.** Severity of gastrointestinal toxicity depending on the polyradiomodification regimen used in the combination therapy for rectal cancer

Группа пациентов с гастроинтестинальной токсичностью Group of patients with gastrointestinal toxicity	Распределение пациентов в зависимости от степени тяжести гастроинтестинальной токсичности, n (%) Distribution of patients depending on the grade of gastrointestinal toxicity, n (%)		
	I	II	III
Кап5 + МЗ (n = 19) Cap5 + MZ (n = 19)	12 (63,2)	4 (21,0)	3 (15,8)
Кап5 + МЗ + СВЧ-ГТ (n = 18) Cap5 + MZ + MW-HT (n = 18)	12 (6,7)	5 (27,8)	1 (5,5)
Кап14 + МЗ (n = 12) Cap14 + MZ (n = 12)	2 (6,7)	7 (58,3)	3 (25,0)
Кап14 + МЗ + СВЧ-ГТ (n = 20) Cap14 + MZ + MW-HT (n = 20)	4 (20,0)	12 (60,0)	4 (20,0)

по сравнению с 4,1 % в группе Кап5 + МЗ + СВЧ-ГТ ($p = 0,0136$) и 4,7 % в группе Кап5 + МЗ ($p = 0,0136$). В то же время в группе Кап14 + МЗ частота выявления диареи составила 16,7 % и также достоверно превышала соответствующие показатели в группах Кап5 + МЗ + СВЧ-ГТ ($p = 0,0305$) и Кап5 + МЗ ($p = 0,0342$).

Согласно представленной классификации изучена тяжесть токсических проявлений при возникновении гастроинтестинальной токсичности в зависимости от вариантов программы полирадиомодификации в схемах комбинированного лечения РПК (табл. 4).

Как видно из представленных данных, достоверные различия выявлены лишь при гастроинтестинальной токсичности II степени: в группе Кап14 + МЗ токсичность II степени выявлялась достоверно ($p = 0,0424$) в 2,8 раза чаще по сравнению с группой Кап5 + МЗ (58,3 и 21 % соответственно). Также в группе Кап14 + МЗ + СВЧ-ГТ токсичность II степени выявлялась достоверно ($p = 0,0469$) в 2,2 раза чаще по сравнению

с группой Кап5 + МЗ + СВЧ-ГТ (60 и 27,8 % соответственно). Показатели гастроинтестинальной токсичности III степени во всех группах больных достоверно не различались ($p = 0,16$).

Таким образом, гастроинтестинальная токсичность II степени находится в прямой зависимости от дозы и продолжительности применения Кап, а применение локальной СВЧ-ГТ не оказывало влияния на этот показатель.

Частота рвоты различной степени тяжести среди пациентов с гастроинтестинальной токсичностью в группах с применением программы полирадиомодификации в схеме комбинированного лечения представлена в табл. 5.

Как видно из представленной таблицы, наиболее часто рвота диагностирована у пациентов, получавших программу полирадиомодификации с Кап14 + МЗ + СВЧ-ГТ, среди 20 из которых она была выявлена у 12 (60 %). Показатели частоты выявления рвоты среди

Таблица 5. Частота рвоты различной степени тяжести в исследуемых группах с применением полирадиомодификации**Table 5.** Frequency of vomiting and its severity in patients receiving various polyradiomodification regimens

Группа пациентов с гастроинтестинальной токсичностью Group of patients with gastrointestinal toxicity	Число пациентов с рвотой, n (%) Number of patients with vomiting, n (%)	Распределение пациентов в зависимости от степени тяжести рвоты, n (%) [*] Distribution of patients depending on the grade of vomiting, n (%) [*]		
		I	II	III
Кап5 + МЗ (n = 19) Cap5 + MZ (n = 19)	8 (42,1)	5 (62,5)	2 (25,0)	1 (12,5)
Кап5 + МЗ + СВЧ-ГТ (n = 18) Cap5 + MZ + MW-HT (n = 18)	8 (44,4)	2 (25,0)	5 (62,5)	1 (12,5)
Кап14 + МЗ (n = 12) Cap14 + MZ (n = 12)	5 (41,7)	1 (20,0)	3 (60,0)	1 (20,0)
Кап14 + МЗ + СВЧ-ГТ (n = 20) Cap14 + MZ + MW-HT (n = 20)	12 (60,0)	2 (16,7)	8 (66,6)	2 (16,7)

^{*} Доли в процентах рассчитаны по отношению к числу больных, у которых возникла рвота.

^{*} Percentages were calculated using the number of patients who had vomiting as denominator.

Таблица 6. Частота диареи различной степени тяжести в исследуемых группах с применением полирадиомодификации
Table 6. Frequency of diarrhea and its severity in patients receiving various polyradiomodification regimens

Группа пациентов с гастроинтестинальной токсичностью Group of patients with gastrointestinal toxicity	Число пациентов с диареей в группе, n (%) Number of patients with diarrhea, n (%)	Распределение пациентов в зависимости от степени тяжести диареи, n (%) [*] Distribution of patients depending on the grade of diarrhea, n (%) [*]		
		I	II	III
Кап5 + МЗ (n = 19) Cap5 + MZ (n = 19)	4 (21,1)	1 (25,0)	1 (25,0)	2 (50,0)
Кап5 + МЗ + СВЧ-ГТ (n = 18) Cap5 + MZ + MW-HT (n = 18)	3 (16,7)	1 (33,3)	1 (33,3)	1 (33,3)
Кап14 + МЗ (n = 12) Cap14 + MZ (n = 12)	5 (41,7)	1 (20,0)	3 (60,0)	1 (20,0)
Кап14 + МЗ + СВЧ-ГТ (n = 20) Cap14 + MZ + MW-HT (n = 20)	9 (45,0)**	2 (22,2)	4 (44,4)	3 (33,4)

^{*}Доли в процентах рассчитаны по отношению к числу больных, у которых возникла диарея. ^{**}Различие имеет тенденцию к достоверности между группами Кап14 + МЗ + СВЧ-ГТ и Кап5 + МЗ + СВЧ-ГТ ($p = 0,0622$).

^{*}Percentages were calculated using the number of patients with diarrhea as denominator. ^{**}There was a trend towards a difference between the groups Cap14 + MZ + MW-HT and Cap5 + MZ + MW-HT ($p = 0,0622$).

больных с гастроинтестинальной токсичностью в остальных группах полирадиомодификации колебались от 41,7 до 44,4 %, и в целом рвота возникла у 21 (42,9 %) из 49 пациентов групп Кап5 + МЗ, Кап5 + МЗ + СВЧ-ГТ и Кап14 + МЗ, однако достоверных различий в частоте выявления рвоты по сравнению с группой Кап14 + МЗ + СВЧ-ГТ не получено ($p = 0,2883$). Наибольшее число больных с рвотой I степени тяжести (62,5 %) было отмечено в группе Кап5 + МЗ, наименьшее (16,7 %) – в группе Кап14 + МЗ + СВЧ-ГТ, однако достоверных различий между этими группами не получено ($p = 0,2351$). Вместе с тем рвота I степени тяжести среди пациентов групп Кап5 + МЗ + СВЧ-ГТ, Кап14 + МЗ и Кап14 + МЗ + СВЧ-ГТ выявлена у 5 (10 %) из 50, что в 6,2 раза меньше по сравнению с 62,5 % в группе Кап5 + МЗ, однако без достоверных различий ($p = 0,1242$). Показатели рвоты II степени тяжести оказались минимальными в группе Кап5 + МЗ (25 %). В остальных группах рвота II степени тяжести диагностировалась с частотой от 60 до 66,6 %. В целом рвота II степени тяжести в остальных группах диагностирована у 16 (64 %) из 25 пациентов, однако этот показатель также не имел достоверных отличий от 25 % в группе Кап5 + МЗ ($p = 0,9887$). Также не выявлено достоверных различий ($p = 0,6323$) между группами Кап5 + МЗ и Кап14 + МЗ по частоте возникновения рвоты III степени тяжести. Таким образом, не выявлено достоверных различий в частоте выявления рвоты среди пациентов с гастроинтестинальной токсичностью и степени ее тяжести в зависимости от примененной программы полирадиомодификации.

Частота диареи различной степени тяжести среди пациентов с гастроинтестинальной токсичностью в группах с применением программы полирадиомодификации в схеме комбинированного лечения представлена в табл. 6.

Как свидетельствуют представленные в таблице данные, в структуре гастроинтестинальной токсичности отмечена тенденция ($p = 0,0622$) к преобладанию в 2,7 раза частоты возникновения диареи у пациентов группы Кап14 + МЗ + СВЧ-ГТ (45 %) по сравнению с группой Кап5 + МЗ + СВЧ-ГТ (16,7 %). Минимальная частота развития диареи II степени тяжести достигается при использовании программы Кап5 + МЗ, однако она не имеет достоверного отличия ($p = 0,1486$) от максимальной частоты развития диареи II степени тяжести при Кап14 + МЗ. Достоверных отличий частоты развития диареи различной степени тяжести при различных вариантах полирадиомодификации не выявлено.

Частота гепатологической токсичности различной степени тяжести среди пациентов с гастроинтестинальной токсичностью в группах с применением программы полирадиомодификации в схеме комбинированного лечения представлена в табл. 7.

Среди 6 больных с развитием гепатологической токсичности в процессе лечения преобладали 17,4 % (4 пациента из 23) в группе Кап5 + МЗ + СВЧ-ГТ. Дальнейший анализ свидетельствует о преобладании в этой группе гепатологической токсичности I степени тяжести (75 %) и отсутствии токсичности III степени. В то же время гепатологическая токсичность возникла у 1 (6,7 %) из 15 пациентов в группе Кап14 + МЗ (токсичность III степени) и у 1 (4,3 %) из 23 пациентов в группе Кап14 + МЗ + СВЧ-ГТ (токсичность I степени). Однако достоверных различий в частоте распределения гепатологической токсичности, в том числе по степени тяжести, в исследуемых группах не выявлено.

Гематологическая токсичность в группах полирадиомодификации была представлена лейкопенией (табл. 8).

Таблица 7. Частота гепатологической токсичности различной степени тяжести в исследуемых группах с применением полирадиомодификации

Table 7. Frequency of hepatotoxicity and its severity in patients receiving various polyradiomodification regimens

Группа пациентов с гастроинтестинальной токсичностью Group of patients with gastrointestinal toxicity	Число пациентов с гепатологической токсичностью, <i>n</i> (%) Number of patients with hepatotoxicity, <i>n</i> (%)	Распределение пациентов в зависимости от степени тяжести гепатологической токсичности, <i>n</i> (%) [*] Distribution of patients depending on the grade of hepatotoxicity, <i>n</i> (%) [*]		
		I	II	III
Кап5 + МЗ (<i>n</i> = 19) Cap5 + MZ (<i>n</i> = 19)	0	0	0	0
Кап5 + МЗ + СВЧ-ГТ (<i>n</i> = 23) Cap5 + MZ + MW-HT (<i>n</i> = 23)	4 (17,4)	3 (75,0)	1 (25,0)	0
Кап14 + МЗ (<i>n</i> = 15) Cap14 + MZ (<i>n</i> = 15)	1 (6,7)	0	0	1 (100)
Кап14 + МЗ + СВЧ-ГТ (<i>n</i> = 23) Cap14 + MZ + MW-HT (<i>n</i> = 23)	1 (4,3)	1 (100)	0	0

^{*}Доли в процентах рассчитаны по отношению к числу больных, у которых возникла гепатологическая токсичность.

^{*}Percentages were calculated using the number of patients who had hepatotoxicity as denominator.

Таблица 8. Частота лейкопении различной степени тяжести в исследуемых группах с применением полирадиомодификации

Table 8. Frequency of leukopenia and its severity in patients receiving various polyradiomodification regimens

Группа пациентов с гастроинтестинальной токсичностью Group of patients with gastrointestinal toxicity	Число пациентов с лейкопенией, <i>n</i> (%) Number of patients with leukopenia, <i>n</i> (%)	Распределение пациентов в зависимости от степени тяжести лейкопении, <i>n</i> (%) [*] Distribution of patients depending on the grade of leukopenia, <i>n</i> (%) [*]		
		I	II	III
Кап5 + МЗ (<i>n</i> = 19) Cap5 + MZ (<i>n</i> = 19)	0	0	0	0
Кап5 + МЗ + СВЧ-ГТ (<i>n</i> = 23) Cap5 + MZ + MW-HT (<i>n</i> = 23)	0	0	0	0
Кап14 + МЗ (<i>n</i> = 15) Cap14 + MZ (<i>n</i> = 15)	2 (13,3)	1 (50,0)	1 (50,0)	0
Кап14 + МЗ + СВЧ-ГТ (<i>n</i> = 23) Cap14 + MZ + MW-HT (<i>n</i> = 23)	2 (8,7)	1 (50,0)	1 (50,0)	0

^{*}Доли в процентах рассчитаны по отношению к числу больных, у которых возникла лейкопения.

^{*}Percentages were calculated using the number of patients who had leukopenia as denominator.

Как видно из представленной таблицы, данный вид осложнений возник всего у 4 пациентов при использовании схем полирадиомодификации с Кап14: у 2 — без применения локальной СВЧ-ГТ и у 3 — в сочетании с использованием локальной СВЧ-ГТ. В обоих случаях отмечалась лейкопения I и II степени тяжести.

Частота нейротоксичности различной степени тяжести среди пациентов с гастроинтестинальной токсичностью в группах с применением программы полирадиомодификации в схеме комбинированного лечения представлена в табл. 9.

Как видно из представленных данных, нейротоксичность II и III степени наиболее часто возникала в группе Кап14 + МЗ + СВЧ-ГТ — 42,9 и 57,1 % соответственно, без достоверных различий по сравнению с группой Кап5 + МЗ + СВЧ-ГТ (20 и 15 %, $p = 0,4908$

и 1,0 соответственно) и Кап5 + МЗ (20 и 6,7 %, $p = 0,8494$ и $0,3558$ соответственно).

Кожная токсичность и кардиологическая токсичность представлены единичными случаями (по 2 пациента). Два случая кожной токсичности I и II степени отмечены в группе Кап5 + МЗ + СВЧ-ГТ. Кардиологическая токсичность I и II степени возникла также у 2 пациентов в группе Кап14 + МЗ + СВЧ-ГТ.

Заключение

Программа полирадиомодификации в схемах комбинированного лечения сопровождается развитием токсических проявлений не более чем у 33,2 % пациентов, и ни у одного пациента не были выявлены токсические проявления IV степени тяжести. В то же время такие токсические проявления, как рвота и диарея, достоверно чаще диагностировались

Таблица 9. Частота нейротоксичности различной степени тяжести в исследуемых группах с применением полирадиомодификации
Table 9. Frequency of neurotoxicity and its severity in patients receiving various polyradiomodification regimens

Группа пациентов с гастроинтестинальной токсичностью Group of patients with gastrointestinal toxicity	Число пациентов с нейротоксичностью, n (%) Number of patients with neurotoxicity, n (%)	Распределение пациентов в зависимости от степени тяжести нейротоксичности, n (%) [*] Distribution of patients depending on the grade of neurotoxicity, n (%) [*]			
		I	II	III	IV
Кап5 + МЗ (n = 19) Cap5 + MZ (n = 19)	15 (78,9)	11 (73,3)	3 (20,0)	1 (6,7)	0
Кап5 + МЗ + СВЧ-ГТ (n = 23) Cap5 + MZ + MW-HT (n = 23)	20 (87,0)	13 (65,0)	4 (20,0)	3 (15,0)	0
Кап14 + МЗ (n = 15) Cap14 + MZ (n = 15)	0	0	0	0	0
Кап14 + МЗ + СВЧ-ГТ (n = 23) Cap14 + MZ + MW-HT (n = 23)	7 (30,4)	0	3 (42,9)	4 (57,1)	0

^{*}Доли в процентах рассчитаны по отношению к числу больных каждой группы, у которых возникла нейротоксичность.

^{*}Percentages were calculated using the number of patients in each group who had neurotoxicity as denominator.

при применении 2-недельного курса полирадиомодификации с лечебной дозой Кап (Кап14 + МЗ + СВЧ-ГТ) по сравнению с курсом полирадиомодификации в течение 1 нед (Кап5 + МЗ + СВЧ-ГТ), однако это не привело к изменению программы лечения, и данный вариант лечения был завершён у всех пациентов этой группы. По отношению к другим вариантам полирадиомодификации (Кап5 + МЗ, Кап14 + МЗ) при

использовании схемы Кап14 + МЗ + СВЧ-ГТ достоверных различий по частоте возникновения токсических проявлений получено не было.

Таким образом, созданные варианты программы полирадиомодификации обладают приемлемыми профилями токсичности и могут применяться в схемах комбинированного лечения больных РПК для улучшения отдаленных результатов терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Heald R.J. Total mesorectal excision (TME). Acta Chir Jugosl 1999;47 (4 Suppl 1):17–8. PMID: 11432236.
2. Rahbari N.N., Elbers H., Askoxylakis V. et al. Neoadjuvant radiotherapy for rectal cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. Ann Surg Oncol 2013;20(13):4169–82. PMID: 24002536. DOI: 10.1245/s10434-013-3198-9.
3. Барсуков Ю.А. Комбинированное и комплексное лечение больных раком прямой кишки. М., 2011. 97 с. [Barsukov Yu.A. Combination and complex therapy for rectal cancer. Moscow, 2011. 97 p. (In Russ.).]
4. Терапевтическая радиология: руководство для врачей. Под ред. А.Ф. Цыба, Ю.С. Мардынского. М.: ООО «МК», 2010. 552 с. [Therapeutic radiology: guideline for physicians. Ed. by A.F. Tsyb, Yu.S. Mardynskiy. Moscow: MK LLC, 2010. 552 p. (In Russ.).]
5. Ярмоленко С.П. Полирадиомодификация как новый подход к повышению эффективности лучевой терапии опухолей. В кн.: Радиомодификаторы в лучевой терапии опухолей. Обнинск, 1982. С. 126–127. [Yarmolenko S.P. Polyradiomodification as a new approach to increase the effectiveness of radiotherapy for cancer. In: Radiomodifiers in radiotherapy. Obninsk, 1982. Pp. 126–127. (In Russ.).]
6. Барсуков Ю.А. и соавт. «Способ лечения рака прямой кишки (лучевая терапия, внутриректальное введение метронидазола в составе биополимерной композиции, капецитабин 5 дней)». Патент на изобретение РФ № 2311909, 2007 г. [Barsukov Yu.A. et al. “Method of treatment for rectal cancer (radiotherapy, rectal administration of a biopolymer composition containing metronidazole, 5 days of capecitabine)”. Patent for invention RUS No. 2311909, dated 2007. (In Russ.).]
7. Барсуков Ю.А. и соавт. «Способ лечения рака прямой кишки (неоадьювантная лучевая терапия, СВЧ-гипертермия, внутриректальное введение метронидазола в составе биополимерной композиции, капецитабин 5 дней)». Патент на изобретение РФ № 2367489, 2009 г. [Barsukov Yu.A. et al. “Method of treatment for rectal cancer (neoadjuvant radiotherapy, microwave hyperthermia, rectal administration of a biopolymer composition containing metronidazole, 5 days of capecitabine)”. Patent for invention RUS No. 2367489, dated 2009. (In Russ.).]
8. Барсуков Ю.А. и соавт. «Способ лечения рака прямой кишки (неоадьювантная лучевая терапия, СВЧ-гипертермия, внутриректальное введение метронидазола в составе биополимерной композиции, капецитабин 2 нед.)». Патент на изобретение РФ № 2477641, 2013 г. [Barsukov Yu.A. et al. “Method of treatment for rectal cancer (neoadjuvant radiotherapy, microwave hyperthermia, rectal administration of a biopolymer composition containing metronidazole, 2 weeks of capecitabine)”. Patent for invention RUS No. 2477641, dated 2013. (In Russ.).]
9. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.0. Published: May 28, 2009 (v. 4.03; June 14, 2010). U.S. Department Of Health And Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute.
10. Collette L., Bosset J.F., den Dulk M. et al. Patients with curative resection of cT3–4 rectal cancer after preoperative radiotherapy or radiochemotherapy: does anybody

benefit from adjuvant fluorouracil-based chemotherapy? A trial of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology Group. J Clin Oncol 2007;25(28):4379–86.

PMID: 17906203. DOI: 10.1200/JCO.2007.11.9685.
11. Bosset J.F., Calais G., Daban A. et al. Preoperative chemoradiotherapy versus preoperative radiotherapy in rectal cancer

patients: assessment of acute toxicity and treatment compliance. Report of the 22921 randomised trial conducted by the EORTC Radiotherapy Group. Eur J Cancer 2004;40(2):219–24. PMID: 14728936.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ORCID авторов/ORCID of authors

С.С. Гордеев/S.S. Gordeev: <https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>

С.И. Ткачев/S.I. Tkachev: <https://orcid.org/0000-0001-8965-8172>

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 09.07.2018. **Принята к публикации:** 10.08.2018.

Article received: 09.07.2018. **Accepted for publication:** 10.08.2018.

Влияние гиперэкспрессии топоизомеразы II α в ткани первичной опухоли толстой кишки на прогноз у больных метастатическим колоректальным раком

А.Д. Даренская, Н.В. Доброва, Е.В. Степанова

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

Контакты: Анна Дмитриевна Даренская darenskaya@bk.ru

Введение. Использование клинко-морфологических характеристик недостаточно для прогнозирования заболевания у больных метастатическим колоректальным раком (мКРР). Агрессивность опухолевого процесса может значительно различаться у пациентов со сходными клиническими и морфологическими признаками заболевания. Предполагается, что эти различия обусловлены молекулярно-биологическими особенностями опухолей и являются дополнительными факторами, прогнозирующими выживаемость больных.

Цель исследования — изучить влияние гиперэкспрессии топоизомеразы II α (топоII α) в ткани первичной опухоли толстой кишки на прогноз у больных мКРР.

Материалы и методы. В исследование включали пациентов с мКРР, ранее не получавших лекарственного лечения по поводу диссеминированной болезни, с морфологически верифицированным диагнозом аденокарциномы толстой кишки и получивших в рамках настоящего исследования в качестве 1-й линии лекарственного лечения двухкомпонентный режим химиотерапии на основе оксалиплатина и капецитабина. Проводили оценку непосредственных и отдаленных результатов лечения. Иммуногистохимическим методом в ткани первичной опухоли толстой кишки (в биопсийном/операционном материале), полученной до начала 1-й линии лекарственной терапии, оценивали уровень экспрессии молекулярно-биологического маркера — топоII α . Полученные данные по экспрессии топоII α сопоставляли с непосредственными и отдаленными результатами лечения. Проводили анализ влияния экспрессии топоII α в ткани первичной опухоли на непосредственную клиническую эффективность 1-й линии химиотерапии, выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость (ОВ) больных мКРР.

Результаты. У 39 больных мКРР иммуногистохимическим методом проведен анализ экспрессии топоII α в ткани первичной опухоли. Статистически достоверной взаимосвязи между экспрессией топоII α в опухоли и выживаемостью без прогрессирования не получено, т. е. медиана последней достоверно не различалась у больных, положительных и отрицательных по топоII α ($p > 0,05$). При оценке влияния экспрессии топоII α на ОВ обнаружено статистически достоверное увеличение ОВ в группе пациентов с низкой экспрессией или отсутствием экспрессии топоII α в опухоли (медиана ОВ $16,30 \pm 2,03$ мес; 95 % доверительный интервал 12,32–20,28) по сравнению с больными, у которых отмечалась гиперэкспрессия топоII α (медиана ОВ $7,7 \pm 4,98$ мес; 95 % доверительный интервал 0,00–17,46), $p = 0,007$.

Заключение. Гиперэкспрессия топоII α — фактор неблагоприятного прогноза ОВ больных мКРР, получивших в 1-й линии лекарственного лечения двухкомпонентный режим химиотерапии на основе оксалиплатина и капецитабина.

Ключевые слова: топоизомераза II α , метастатический колоректальный рак, 1-я линия лекарственного лечения, химиотерапия, оксалиплатин, капецитабин, молекулярно-биологические маркеры

Для цитирования: Даренская А.Д., Доброва Н.В., Степанова Е.В. Влияние гиперэкспрессии топоизомеразы II α в ткани первичной опухоли толстой кишки на прогноз у больных метастатическим колоректальным раком. Онкологическая колопроктология 2018;8(3):26–35.

DOI: 10.17650/2220-3478-2018-8-3-26-35

Impact of topoisomerase II α overexpression in the primary colon tumor on the prognosis of metastatic colorectal cancer

A.D. Darenskaya, N.V. Dobrova, E.V. Stepanova

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

Background. The evaluation of clinical and morphological characteristics is not sufficient to predict the prognosis of metastatic colorectal cancer (mRCC). Tumor aggressiveness may vary significantly even in patients with similar clinical and morphological disease characteristics. These differences are believed to be associated with molecular tumor characteristics and can be used as additional prognostic factors for patient survival.

Objective: to evaluate the effect of topoisomerase II α overexpression (topoII α) in primary colon tumor on the mRCC prognosis.

Materials and methods. The study cohort included patients with mRCC that have not previously received treatment for disseminated disease. All participants had a morphologically verified diagnosis of colon adenocarcinoma and received first-line chemotherapy with oxali-

platin and capecitabine. We evaluated both short-term and long-term treatment outcomes. We also assessed the expression of topoII α in primary colon tumors (biopsy/surgical specimens obtained prior to initiation of first-line treatment) using immunohistochemical methods. We aimed to evaluate the association between the level of topoII α expression and short-term/long-term treatment outcomes. We analyzed the impact of topoII α expression in the primary tumor on the efficacy of first-line chemotherapy, progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) in patients with mRCC.

Results. Immunohistochemical evaluation of topoII α expression in the primary tumor was conducted for 39 patients with mRCC. We found no correlation between topoII α expression and PFS, i.e. median PFS did not differ significantly between patients with topoII α -positive and topoII α -negative tumors ($p > 0.05$). Individuals with low levels of topoII α expression in the primary tumor and those with topoII α -negative cancer demonstrated significantly higher OS than patients with topoII α overexpression (median OS 16.30 ± 2.0 months; 95 % confidence interval 12.32–20.28 vs 7.7 ± 4.98 months; 95 % confidence interval 0.00–17.46; $p = 0.007$).

Conclusion. Overexpression of topoII α is a factor of poor prognosis associated with poorer OS in patients with mRCC that received first-line chemotherapy with oxaliplatin and capecitabine.

Key words: topoisomerase II α , metastatic colorectal cancer, first-line treatment, chemotherapy, oxaliplatin, capecitabine, molecular biomarkers

For citation: Darenskaya A.D., Dobrova N.V., Stepanova E.V. Impact of topoisomerase II α overexpression in the primary colon tumor on the prognosis of metastatic colorectal cancer. *Onkologicheskaya Koloproktologiya = Colorectal Oncology* 2018;8(3):26–35.

Введение

Несмотря на то что в последние десятилетия достигнут значительный прогресс в химиотерапии (ХТ) [1–4] и хирургическом лечении метастатического колоректального рака (мКРР), и алгоритмы лечения больных изменились, в том числе благодаря использованию мультидисциплинарного подхода, достижения 1-й линии противоопухолевой терапии остаются неудовлетворительными, а отдаленные результаты — недостаточными. Пятилетняя общая выживаемость (ОВ) пациентов с мКРР находится на низком уровне (0–10 %). Среди причин недостаточной эффективности лекарственного лечения мКРР можно предположить особенности кинетики опухолевого роста, врожденную и приобретенную лекарственную резистентность клеток, свойства физиологического микроокружения опухолевых клеток, репопуляцию новообразования, стволовые опухолевые клетки. Однако данные факторы не всегда учитываются при проведении лекарственного лечения. Очевидно, что для увеличения показателей выживаемости больных необходим пересмотр общепринятой стратегии лечения мКРР.

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что использование клинико-морфологических характеристик (гистологическое строение опухоли, степень ее дифференцировки (G), глубина инвазии опухоли в кишечную стенку, инвазия лимфатических и кровеносных сосудов, статус лимфатических узлов, лимфоидная инфильтрация в опухоли, уровень опухолеассоциированных антигенов и др.) является недостаточным для прогнозирования заболевания и эффекта проводимой терапии у больных колоректальным раком (КРР) [5–10]. Агрессивность опухолевого процесса не всегда определяется этими критериями и может значительно различаться у пациентов со сходными клиническими и морфологическими признаками заболевания. Предполагается, что эти различия обусловлены молекулярно-биологическими особенностями опухолей и являются дополнительными

факторами, прогнозирующими выживаемость больных КРР [11–25].

Большое внимание уделяется молекулярно-биологическому маркеру (МБМ) — топоизомеразе II α (topoII α), что обусловлено ее механизмом действия и функциональными особенностями.

ТопоII α — белок с ферментативной активностью, кодируется геном *TOP2A*, расположенным на 17q21–22. Активность topoII α зависит от фазы клеточного цикла. ТопоII α выявляется в клетках в S-, G2- и M-фазы клеточного цикла, в связи с чем является маркером пролиферативной активности [26, 27]. Морфофункциональные особенности topoII α обуславливают участие этого фермента в репликации, транскрипции, конденсации и сегрегации ДНК [28, 29].

Исследование активности topoII α применяется в онкологии для определения химиорезистентности опухоли, риска развития метастазов и прогноза заболевания [30–32]. Изменения в гене *TOP2A* (амплификации и/или делеции) взаимосвязаны с чувствительностью опухоли к препаратам — ингибиторам topoII α . Повышенная экспрессия белка topoII α приводит к более короткой ОВ больных [33, 34].

Целью настоящего исследования было изучение влияния гиперэкспрессии topoII α в ткани первичной опухоли толстой кишки на прогноз у больных мКРР, получивших в 1-й линии лекарственного лечения режим ХТ на основе оксалиплатина и капецитабина.

Материалы и методы

В настоящее проспективное исследование включали пациентов с мКРР, ранее не получавших лекарственного лечения по поводу диссеминированной болезни, с морфологически верифицированным диагнозом аденокарциномы толстой кишки и получивших в рамках настоящего исследования в качестве 1-й линии лекарственного лечения в отделении химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных

опухолей НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» («НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина») Минздрава России двухкомпонентный режим ХТ на основе оксалиплатина и капецитабина по следующей схеме: оксалиплатин 130 мг/м² поверхности тела внутривенно (в/в) капельно в виде 2-часовой инфузии в 1-й день + капецитабин 2000 мг/м²/сут в 1–14-й дни, 1 нед — перерыв. Цикл — каждые 3 нед. Критериями включения в исследование также являлись удовлетворительное состояние пациентов (0–2 балла по шкале ECOG), нормальные показатели функций кроветворения, печени и почек, отсутствие серьезной сопутствующей патологии.

Оценивали непосредственные и отдаленные результаты лечения.

До начала лечения всем больным проводили морфологическую (гистологическую) верификацию диагноза аденокарциномы толстой кишки. С целью получения материала для гистологического и последующего иммуногистохимического (ИГХ) исследований выполняли биопсию опухоли толстой кишки. Опухолевый материал подвергали рутинной гистологической обработке: фиксировали в 10 % растворе формалина, после промывки в воде и обезвоживания заливали в парафин. В случае выполнения данной процедуры в другом лечебном учреждении обязательным было представление в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России зафиксированных в формалине и залитых парафином (по общепринятой методике) образцов опухолевой ткани из первичной опухоли (биопсийный и/или операционный материал) (радикальные или паллиативные операции). Все представленные готовые гистологические препараты были пересмотрены в отделе патологической анатомии опухолей человека ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

ИГХ-методом в ткани первичной опухоли толстой кишки (биопсийном или операционном материале), полученной до начала 1-й линии лекарственной терапии, проводили оценку уровня экспрессии МБМ — topoIIa.

Для ИГХ-исследования использовали зафиксированные в формалине и залитые парафином образцы опухолевой ткани, предназначенные для стандартного морфологического исследования. ИГХ-анализ проводили на серийных срезах с парафиновых блоков, содержащих ткань первичной опухоли толстой кишки, полученной до начала 1-й линии лекарственной терапии, в лаборатории биомаркеров и механизмов опухолевого ангиогенеза НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Данные об образцах опухолевой ткани, поступивших в лабораторию, заносили в отчетный журнал. В работе использованы первичные антитела фирмы Dako, разведение — 1:300,

буфер для «демаскировки» антигенов — 10 мМ цитратный буфер (pH 6,0), клон — Ki-S1.

Парафиновые срезы депарафинировали и регидратировали по стандартной методике. Для «демаскировки» антигенов срезы прогревали на водяной бане в предварительно нагретом до +95–99 °С цитратном буфере в течение 30 мин. Затем стекла охлаждали при комнатной температуре в течение 15–20 мин и переносили в фосфатный буфер на 5 мин. Для блокирования эндогенной пероксидазы срезы инкубировали 20 мин в темноте с 3 % перекисью водорода, приготовленной на дистиллированной воде, а затем промывали 5 мин в фосфатном буфере. Для блокирования неспецифического связывания антител срезы инкубировали 15 мин с 1 % раствором бычьего сывороточного альбумина. Инкубацию с первичными антителами проводили при +4 °С в течение 16 ч. После первичных антител стекла промывали 2 раза по 5 мин в фосфатном буфере. Инкубацию со вторыми антителами, мечеными пероксидазой и стрептавидином с использованием LSAB-набора (Dako), проводили при комнатной температуре в течение 20 мин, затем срезы промывали 2 раза по 5 мин.

Для визуализации ИГХ-реакции использовали DAB-набор (Dako). Реакцию проводили в темноте в течение 5–10 мин. Срезы докрашивали гематоксилином Майера и заключали в синтетическую основу. Оценку результатов окрашивания проводили с применением светового микроскопа Nikon (Германия) под увеличением $\times 10$, $\times 20$, $\times 40$. Определяли тип специфического окрашивания, который зависел от локализации продукта реакции в клетке (цитоплазматический, мембранный, ядерный, смешанный). Количество положительных клеток оценивали в зонах, содержащих их максимальное количество. В качестве отрицательного контроля использовали окрашивание срезов опухоли проявочными антителами без нанесения первичных антител. В качестве положительного контроля рассматривалось окрашивание образцов с известной экспрессией.

Уровень экспрессии topoIIa в опухолевых клетках оценивали с использованием следующих критериев. Интенсивность окрашивания оценивали в баллах от 0 до 3 (0 — отсутствие окрашивания опухолевых клеток, 1 — слабое окрашивание, 2 — среднее окрашивание, 3 — сильное окрашивание). Количество окрашенных опухолевых клеток оценивалось также в баллах, от 0 до 4 (0 баллов — от 0 до 5 % окрашенных клеток, 1 — от 6 до 25 %, 2 — от 26 до 50 %, 3 — от 51 до 75 %, 4 — от 76 до 100 %). Статус экспрессии topoIIa оценивали как сумму баллов интенсивности окрашивания и баллов количества окрашенных клеток в каждом случае. Опухоли с общей оценкой 0–3 балла рассматривались как опухоли с низкой экспрессией или отсутствием экспрессии topoIIa (topoIIa⁻), ≥ 4 баллов — как высокоположительные по topoIIa (topoIIa⁺).

Использованные в работе критерии оценки уровня экспрессии *topoIIa* и разделения опухолей на положительные и отрицательные по экспрессии данного маркера были взяты из источников литературы [23].

Полученные в нашем исследовании данные по экспрессии *topoIIa* были сопоставлены с непосредственными и отдаленными результатами лечения. Проводили анализ влияния экспрессии *topoIIa* в ткани первичной опухоли на непосредственную клиническую эффективность 1-й линии ХТ, выживаемость без прогрессирования (ВБП) и ОВ больных мКРР.

Критерием оценки отдаленных результатов лечения являлась ОВ, которая определялась как временной интервал от даты начала лекарственного лечения по поводу метастатической болезни до даты смерти (по любой причине) пациента или даты последнего контакта с ним (в случае выбывших из-под наблюдения пациентов) [35].

ВБП рассчитывалась от даты начала лекарственного лечения по поводу диссеминированной болезни до даты регистрации прогрессирования заболевания (ПЗ), смерти больного от любой причины или последней его явки.

Частота объективного ответа опухоли на лекарственное лечение определялась как процент больных, удовлетворяющих соответствующим критериям (полная регрессия (ПР) + частичная регрессия (ЧР)) ответа при солидных опухолях (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST), v. 1.1) [36], от общего числа пациентов.

Сбор и первичную обработку материала осуществляли с использованием базы данных Microsoft® Office Excel 2013. При составлении базы данных оценивали стандартные составляющие истории болезни, включающие паспортную часть, данные анамнеза жизни и заболевания, результаты физикального осмотра и объективных лабораторных и инструментальных методов исследования. Для статистической обработки все данные о пациентах и результаты лечения перед внесением в базу были стандартизованы с помощью специально разработанного кодификатора. Рассчитывали среднее значение показателей, стандартную ошибку среднего, а также их медианы.

Статистический анализ и графическое оформление полученных результатов проводили на персональном компьютере с помощью известных статистических методов при использовании пакета статистических программ SPSS Statistics (v. 21.0 for Windows). Рассчитывали медиану времени до соответствующего события с двусторонним 95 % доверительным интервалом (ДИ). Сравнение больных, характеристик опухолей, распространенности заболевания и статистическую достоверность различий (p) значений признаков в группах оценивали с помощью теста χ^2 , для малых выборок рассчитывали непараметрический точный критерий Фишера. Различия между показателями

считали статистически достоверными при $p < 0,05$ (95 % точности). Корреляционный анализ проводили с помощью коэффициента корреляции Пирсона и коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Расчет выживаемости больных проводили методом Каплана–Мейера, взаимосвязь экспрессии *topoIIa* с выживаемостью больных мКРР также оценивали методом Каплана–Мейера. Проводили построение кривых выживаемости по Каплану–Мейеру. Достоверность различий в выживаемости между группами оценивали с помощью *log-rank*-теста. Различия между группами считали достоверными при $p < 0,05$. Для оценки независимости признаков и расчета отношения рисков использовали модель пропорционального регрессионного анализа Кокса.

Результаты

Из 104 включенных в исследование больных мКРР нами была выделена подгруппа из 39 пациентов с образцами опухолевой ткани, доступной для проведения ИГХ-исследования. Детальная клиничко-морфологическая характеристика больных мКРР, в опухолевой ткани которых до начала 1-й линии лекарственной терапии изучена экспрессия *topoIIa* ($n = 39$), представлена в таблице.

Эффективность двухкомпонентного режима ХТ на основе оксалиплатина и капецитабина в 1-й линии лекарственного лечения мКРР. Оценка эффективности двухкомпонентного режима ХТ на основе оксалиплатина и капецитабина в 1-й линии лекарственной терапии проведена у всех 39 (100 %) больных мКРР. Эффективность лечения оценивали у больных, получивших ≥ 2 курсов ХТ.

Из 39 больных мКРР, получивших в качестве 1-й линии лекарственного лечения двухкомпонентный режим ХТ на основе оксалиплатина и капецитабина, в опухолевой ткани которых до начала лечения изучена экспрессия *topoIIa*, объективный ответ (ПР + ЧР) зарегистрирован у 11 (28,2 %) больных. Длительная стабилизация болезни (СБ ≥ 6 мес) достигнута у 10 (25,6 %) пациентов. Контроль над болезнью (ПР + ЧР + СБ ≥ 6 мес) осуществлен в 53,8 % случаев ($n = 21$). На фоне достигнутой СБ ПЗ в течение 6 мес от начала 1-й линии лечения обнаружено у 8 (20,5 %) пациентов (СБ < 6 мес). У 10 (25,6 %) пациентов зарегистрирована рефрактерность к проводимой терапии (раннее ПЗ, зафиксированное при первом контрольном обследовании в течение 2 мес от начала 1-й линии лечения). Таким образом, неэффективным лечение оказалось для 18 (46,2 %) больных.

Медиана времени до прогрессирования (ВДП) для данной подгруппы больных ($n = 39$) составила $5,7 \pm 1,51$ мес (95 % ДИ 2,74–8,66) (от 0,7 до 30,2 мес).

Медиана ОВ составила $15,7 \pm 2,34$ мес (95 % ДИ 11,11–20,29) (от 0,9 до 55,9 мес). На момент проведения анализа 5 (12,8 %) больных живы, продолжают

Клинико-морфологическая характеристика больных метастатическим КРР, в опухолевой ткани которых до начала 1-й линии лекарственного лечения (двухкомпонентного режима ХТ на основе оксалиплатина и капецитабина) была изучена экспрессия topoIIa (n = 39)

Clinical and morphological characteristics of patients with metastatic CRC that were tested for the level of topoIIa expression in tumor tissue prior to initiation of first-line treatment (CT with oxaliplatin and capecitabine) (n = 39)

Параметр Parameter	Значение Value
Медиана возраста больных, лет Median age, years	63,00 ± 10,78 (36–87)
Пол, n (%): Gender, n (%): мужской male женский female	14 (35,9) 25 (64,1)
Локализация первичной опухоли, n (%): Primary tumor location, n (%): прямая кишка rectum ободочная кишка colon первично-множественный синхронный/метахронный рак multiple primary synchronous/metachronous cancer	11 (28,2) 24 (61,5) 4 (10,3)
Удаленная первичная опухоль, n (%) Remote primary tumor, n (%)	37 (94,9)
Первичная опухоль (pT) (в соответствии с классификацией TNM), n (%): Primary tumor (pT) (according to TNM classification), n (%): T1 T2 T3 T4 Tx (в связи с неудаленной первичной опухолью данных для оценки глубины ее прорастания в кишечную стенку недостаточно) Tx (since the primary tumor was not removed, the depth of its invasion into the intestinal wall could not be assessed)	0 2 (5,1) 31 (79,5) 4 (10,3) 2 (5,1)
ЛУ (pN) (в соответствии с классификацией TNM), n (%): LN (pN) (according to TNM classification), n (%): N0 (поражения метастазами регионарных ЛУ нет) N0 (no regional LN metastasis) N1 (метастазы в 1–3 регионарных ЛУ) N1 (metastases in 1–3 regional LN) N2 (метастазы в 4 и более регионарных ЛУ) N2 (metastases in ≥4 regional LN) Nx (в связи с неудаленной первичной опухолью данных для оценки регионарных ЛУ недостаточно) Nx (since the primary tumor was not removed, regional LN could not be assessed)	9 (23,1) 16 (41,0) 11 (28,2) 3 (7,7)
Гистологическая форма и степень дифференцировки (G) первичной опухоли, n (%)*: Histological form and differentiation degree (G) of the primary tumor, n (%)*: высокодифференцированная АК (G ₁) highly differentiated AC (G ₁) умеренно дифференцированная АК (G ₂) moderately differentiated AC (G ₂) низкодифференцированная АК (G ₃) poorly differentiated AC (G ₃) АК с признаками слизеобразования AC with signs of mucus formation АК без уточнения степени дифференцировки AC without specifying the degree of differentiation	4 (10,3) 27 (69,2) 3 (7,7) 4 (10,3) 1 (2,6)
RAS-статус опухоли, n (%): RAS status of the tumor, n (%): «дикий» “wild” «мутированный» “mutated” не определен (молекулярно-генетический анализ не выполнен из-за небольшого размера опухолевого образца) (биопсийный материал) (недостаточно материала для исследования) not determined (molecular genetic analysis is not performed due to the small size of the tumor sample) (biopsy material) (not enough material for research)	9 (23,1) 10 (25,6) 20 (51,3)

Продолжение таблицы
Continuation of table

Параметр Parameter	Значение Value
Предшествующее (до включения в исследование) лечение по поводу первичной опухоли, <i>n</i> (%): Previous (before enrollment into the study) treatment for primary tumor, <i>n</i> (%): предоперационный курс химио-/лучевой терапии + радикальная операция preoperative chemotherapy/radiotherapy + radical surgery радикальная операция radical surgery радикальная операция + адъювантная ХТ** radical surgery + adjuvant CT**	2 (5,1) 35 (89,7) 2 (5,1)
Выявление отдаленных метастазов КРР, <i>n</i> (%): Detection of distant CRC metastases, <i>n</i> (%): синхронно (диагноз метастатического КРР установлен одновременно с обнаружением первичной опухоли (исходно диссеминированный процесс) или в течение первых 3 мес после ее удаления) synchronous (the diagnosis of metastatic CRC was established simultaneously with primary tumor detection (initially disseminated process) or during the first 3 months after its removal) метасинхронно (≥3 мес после оперативного вмешательства на первичной опухоли) metachronous (≥3 months after the primary tumor surgery)	33 (84,6) 6 (15,4)
Среднее время от момента выполнения радикальной операции по поводу КРР до появления отдаленных метастазов, мес Mean time interval between the CRC radical surgery and the emergence of distant metastases, months	30,17 ± 22,88 (5,6–78,8)
Количество зон отдаленного метастазирования, <i>n</i> (%): Number of zones of distant metastasis, <i>n</i> (%): 1 2 ≥3	21 (53,85) 11 (28,2) 7 (17,95)
Локализация отдаленных метастазов на момент включения в исследование, <i>n</i> (%): Location of distant metastases at the moment of enrollment into the study, <i>n</i> (%): изолированное поражение печени isolated liver lesions изолированное поражение легких isolated lung lesions печень + легкие liver + lungs печень + метастатическое поражение других органов liver + metastatic lesions in other organs легкие + метастатическое поражение других органов lungs + metastatic lesions in other organs	18 (46,2) 3 (7,7) 3 (7,7) 13 (33,3) 2 (5,1)
Максимальный размер метастазов в печени (<i>n</i> = 34) до начала 1-й линии ХТ (см), <i>n</i> (%): Maximum size of liver metastases (<i>n</i> = 34) prior to initiation of first-line CT (cm), <i>n</i> (%): <5 5–10 10,1–15 >15	11 (32,4) 14 (41,2) 8 (23,5) 1 (2,9)
Уровень раково-эмбрионального антигена (нг/мл) до начала 1-й линии ХТ, <i>n</i> (%): Level of oncofetal antigen (ng/mL) prior to initiation of first-line CT, <i>n</i> (%): норма (<5) normal (<5) 5–100 101–1000 1001–10000 >10000 неизвестен unknown	5 (12,8) 14 (35,9) 15 (38,5) 3 (7,7) 1 (2,55) 1 (2,55)

лечение и/или наблюдение, 34 (87,2 %) пациента умерли от ПЗ.

Взаимосвязь непосредственных и отдаленных результатов лекарственного лечения с экспрессией тороПа в ткани первичной опухоли толстой кишки у больных мКРР, получивших в качестве 1-й линии лекарственного лечения двухкомпонентный режим ХТ на основе оксали-

платина и капецитабина. В нашем исследовании у 39 больных проведена оценка влияния экспрессии тороПа на непосредственную клиническую эффективность 1-й линии ХТ на основе оксалиплатина и капецитабина (ЧР – 11 (28,2 %), СБ – 10 (25,6 %), неэффективным лечение оказалось в 18 (46,2 %) случаях). Статистически значимой взаимосвязи между экспрес-

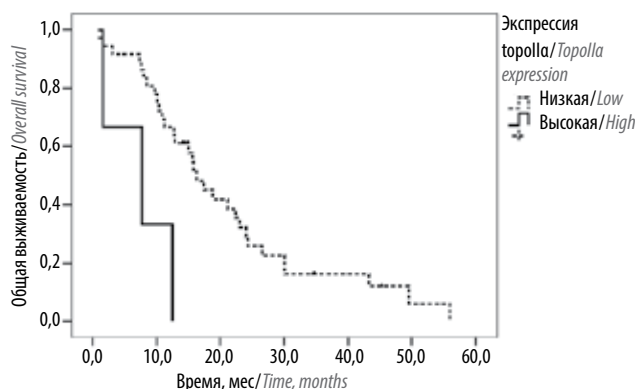
Окончание таблицы

End of the table

Параметр Parameter	Значение Value
Уровень опухолевого маркера СА 19-9 (Ед/мл) до начала 1-й линии ХТ, n (%): Level of CA 19-9 (U/mL) prior to initiation of first-line CT, n (%):	
норма (<37) normal (<37)	14 (35,9)
37–100	1 (2,6)
101–1000	10 (25,6)
1001–10000	5 (12,8)
>10000	3 (7,7)
неизвестен unknown	6 (15,4)

Примечание. КРР — колоректальный рак, ЛУ — лимфатические узлы, АК — аденокарцинома, ХТ — химиотерапия. *В ряде случаев в одной и той же опухоли определялись участки различной степени дифференцировки. В этой ситуации в расчет принимали опухоль с более низкой степенью дифференцировки (это же касается и пациентов с наличием первично-множественных синхронных/метахронных опухолей толстой кишки). **Ни у одного из этих больных не отмечалось появления метастазов на фоне проведения или в течение 6 мес после окончания адъювантного лечения.

Note. CRC — colorectal cancer, LN — lymph nodes, AC — adenocarcinoma, CT — chemotherapy. *Some patients had non-homogenous tumors that demonstrated various degrees of differentiation in different areas. In such cases, we considered the tumor with a lower degree of differentiation (the same applies to patients with multiple primary synchronous/metachronous colon tumors). **None of these patients developed metastases during adjuvant treatment and within the next 6 months after its completion.



Общая выживаемость больных метастатическим колоректальным раком в зависимости от экспрессии topoIIa в ткани первичной опухоли
Overall survival of patients with metastatic colorectal cancer depending on the level of topoIIa expression in the primary tumor

сией topoIIa и эффективностью проводимого лечения получено не было ($p > 0,05$).

Нами проведен анализ влияния экспрессии topoIIa в опухоли на ВДП у больных мКРР на фоне 1-й линии ХТ с включением оксалиплатина и капецитабина. Статистически достоверной взаимосвязи между экспрессией topoIIa в опухоли и ВДП у данной группы больных мКРР получено не было, т.е. медиана ВДП достоверно не различалась у больных, положительных и отрицательных по экспрессии topoIIa. Так, медиана ВДП у больных с topoIIa⁺ (с высокой экспрессией) опухолью составила $1,6 \pm 0,74$ мес (95 % ДИ 0,16–3,04), с topoIIa⁻ (с низкой экспрессией или отсутствием экспрессии) опухолью — $5,7 \pm 1,50$ мес (95 % ДИ 2,76–8,64), $p = 0,317$.

При оценке влияния экспрессии topoIIa в опухоли на ОВ больных мКРР, получивших в 1-й линии

лекарственного лечения ХТ на основе оксалиплатина и капецитабина, обнаружено статистически достоверное увеличение ОВ в группе пациентов с низкой экспрессией или отсутствием экспрессии topoIIa в опухолевых клетках (topoIIa⁻) (медиана ОВ $16,3 \pm 2,03$ мес (95 % ДИ 12,32–20,28)) по сравнению с группой больных, у которых отмечалась гиперэкспрессия topoIIa в опухоли (topoIIa⁺) (медиана ОВ $7,7 \pm 4,98$ мес (95 % ДИ 0–17,46)), $p = 0,007$ (см. рисунок).

Таким образом, по нашим данным, гиперэкспрессия topoIIa показала себя как фактор неблагоприятного прогноза ОВ больных мКРР.

Обсуждение

В последнее время достигнут значительный прогресс в понимании молекулярных нарушений при злокачественных опухолях, но до сих пор наши знания не находят достаточного применения в клинической практике. Имеются многочисленные и часто противоречивые сообщения о прогностическом и предсказывающем значении МБМ при различных злокачественных новообразованиях, в том числе при КРР. Несмотря на многообразие идентифицированных молекулярных нарушений в опухолевой ткани, ни одно из них в настоящее время не рассматривается в клинической практике в качестве надежного предиктора эффективности ХТ 1-й линии у больных мКРР. Отсутствие четкой связи между результатами терапии и потенциальными МБМ может объясняться различными причинами. Одна из причин недостаточной прогностической значимости маркера может быть связана с особенностями биологии опухоли. Каждая опухоль индивидуальна по изменениям, происходящим во вре-

мя трансформации. В опухолевых клетках каждой опухоли могут определяться как благоприятные, так и неблагоприятные прогностические факторы, которые при взаимодействии определяют прогноз заболевания.

Более того, спектр молекулярных нарушений настолько широк, что может существенно варьировать даже в пределах одного и того же опухолевого образования, обуславливая внутриопухолевую гетерогенность. Представляя собой результат клонального разнообразия в пределах одного новообразования, внутриопухолевая гетерогенность может проявляться в неоднородности генетического статуса, экспрессии белков, морфологии и других характеристик опухоли. Внутриопухолевая гетерогенность также является одним из механизмов клональной эволюции и адаптации опухоли к меняющимся условиям микроокружения, поддерживающих ее злокачественный потенциал. Соотношение разных популяций опухолевых клеток в пределах одной опухоли и преобладание одного из клонов на определенном этапе опухолевого развития во многом обуславливают индивидуальное разнообразие опухолей, делая каждую опухоль уникальной с точки зрения ее биологического поведения, прогноза и чувствительности к терапии в пределах одной нозологической формы.

В результате проведенного нами исследования подробно изучены и детально проанализированы особенности экспрессии *topoIIa* при мКРР; изучено прогностическое значение экспрессии *topoIIa* в опухоли у больных мКРР: проанализировано влияние экспрессии *topoIIa* в ткани первичной опухоли на ВБП и ОВ больных мКРР. В нашей работе было установлено, что у больных мКРР, получивших в 1-й линии лекарственного лечения оксалиплатин и капецитабин, высокая экспрессия маркера в ткани первичной опухоли толстой кишки – фактор неблагоприятного прогноза ОВ ($p = 0,007$). Это согласуется с данными других авторов, которые используют МБМ для оценки прогноза заболевания при различных злокачественных опухолях [30–32]. В ряде работ указано, что повышенная экспрессия белка *topoIIa* приводит к укорочению ОВ больных [33, 34].

Полученные нами данные позволяют предположить, что вышеуказанный маркер в перспективе может быть использован в клинической практике для индивидуального прогнозирования течения заболевания у больных мКРР.

На основании полученных в работе результатов выделены группы благоприятного и неблагоприятного прогноза течения опухолевого процесса. Разделение пациентов с мКРР по прогнозу заболевания позволяет выбрать оптимальную лечебную тактику. Принадлежность пациента по результатам оценки экспрессии *topoIIa* к группе неблагоприятного прогноза диктует

необходимость более тщательной программы диагностических мероприятий, проведения расширенного объема контрольных обследований, использования дополнительных методов лечения (т.е. применения мультидисциплинарного подхода) и, возможно, выбора более агрессивной тактики лечения.

Таким образом, при изучении экспрессии *topoIIa* в ткани первичной опухоли толстой кишки у больных мКРР нами были получены новые молекулярно-биологические характеристики злокачественных опухолей толстой кишки, которые дополняют фундаментальные и клинические представления об этом заболевании и определяют необходимость создания новых терапевтических подходов к лечению злокачественных опухолей на рациональной основе. Полученные нами данные имеют большое значение для планирования направления дальнейших исследований.

Заключение

Необходимо отметить, что успешные клинические исследования маркеров для прогнозирования эффективности лечения позволяют надеяться на их скорое появление в рутинной клинической практике, что не только увеличит эффективность терапии и продолжительность жизни, но и улучшит качество жизни больных КРР.

Проведенное нами исследование позволило на основании полученных данных выделить маркер (*topoIIa*), который в перспективе может быть использован в реальной клинической практике для индивидуального прогнозирования течения заболевания у больных мКРР. По нашим данным, для больных мКРР, получивших в 1-й линии лекарственного лечения двухкомпонентный режим ХТ на основе оксалиплатина и капецитабина, высокая экспрессия *topoIIa* в ткани первичной опухоли является фактором неблагоприятного прогноза ОВ ($p = 0,007$). Таким образом, нами разработан подход для индивидуализации ХТ пациентов с мКРР на основе оценки уровня экспрессии *topoIIa*.

Необходимо дальнейшее изучение и подтверждение выявленных в нашем исследовании закономерностей для точного прогнозирования и улучшения результатов лечения опухолей данной локализации. Взаимодействие различных маркеров и их суммарная значимость для прогноза течения заболевания остаются недостаточно исследованными. Нужны дополнительные комплексные исследования экспрессии МБМ для более точного определения их клинической значимости. Исследование комплекса маркеров поможет точнее определить метастатический потенциал опухоли и оценить ее агрессивность. Дальнейшие исследования в этой области помогут разрешить оставшиеся вопросы и оптимизировать лечебные подходы в отношении разных групп пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Даренская А.Д., Доброва Н.В. Первый опыт применения нового режима химиотерапии на основе тройной комбинации: иринотекан + оксалиплатин + длительная инфузия 5-фторурацила в 1-й линии лекарственной терапии метастатического колоректального рака. Онкологическая колопроктология 2018;1:50–66. [Darenskaya A.D., Dobrova N.V. Triple combination of irinotecan + oxaliplatin + 5-fluorouracil as first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer: first experience with a new treatment regimen. Onkologicheskaya koloproktologiya = Colorectal Oncology 2018;1:50–66. (In Russ.)].
- Даренская А.Д., Доброва Н.В. Новый режим первой линии химиотерапии метастатического колоректального рака. Фарматека 2014;8:57–61. [Darenskaya A.D., Dobrova N.V. New regimen of first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer. Farmateka = Pharmateca 2014;8:57–61. (In Russ.)].
- Darenskaya A., Dobrova N.V., Lichinitser M. Oxaliplatin, irinotecan, and fluorouracil in the prolonged regimen for the first-line therapy of metastatic colorectal cancer: new therapy regimen. J Clin Oncol 2015;33(Suppl):abstr e14617.
- Даренская А.Д., Доброва Н.В., Жукова Л.Г. и др. Клинический случай успешного лечения метастатического колоректального рака с достижением полного патоморфологического ответа (первая линия химиотерапии). Фарматека 2016;8:93–9. [Darenskaya A.D., Dobrova N.V., Zhukova L.G. et al. Successful treatment of metastatic colorectal cancer with achieving complete pathological response (first-line chemotherapy): a case report. Farmateka = Pharmateca 2016;8:93–9. (In Russ.)].
- Baldus S.E. Clinical, pathological and molecular prognostic factors in colorectal carcinomas. Pathologie 2003;24(1):49–60.
- Bianco A.R., Carlomagno C., de Laurentiis M. et al. Prognostic factors in human colorectal cancer. Tumori 1997;83 (1 Suppl 1):S15–18. PMID: 9154061.
- McLeod H.L., Murray G.I. Tumour markers of prognosis in colorectal cancer. Br J Cancer 1999;79(2):191–203. PMID: 9888457. DOI: 10.1038/sj.bjc.6690033.
- Piard F., Martin L., Chapusot C. et al. New histologic prognostic factors in colorectal cancer. Gastroenterol Clin Biol 2002;26(Suppl 5):B62–73.
- Yamada H., Kondo S., Okushiba S. et al. Analysis of predictive factors for recurrence after hepatectomy for colorectal liver metastases. World J Surg 2001;25(9):1129–33.
- Онкология: учебник с компакт-диск. Под ред. В.И. Чиссова, С.Л. Дарьяловой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 560 с. [Oncology: educational guidance with a CD. Ed. by V.I. Chissov, S.L. Daryalova. Moscow: GEOTAR-Media, 2007. 560 p. (In Russ.)].
- Adachi Y., Inomata M., Kakisako K. et al. Histopathologic characteristics of colorectal cancer with liver metastasis. Dis Colon Rectum 1999;42(8):1053–6. PMID: 10458130.
- Adachi Y., Yasuda K., Kakisako K. et al. Histopathologic criteria for local excision of colorectal cancer: multivariate analysis. Ann Surg Oncol 1999;6(4):385–88.
- Ahmed F.E., Vos P.W., Holbert D. Modeling survival in colon cancer: a methodological review. Mol Cancer 2007;6(1):15. PMID: 17295918. DOI: 10.1186/1476-4598-6-15.
- Bendardaf R., Lamlum H., Pyrhonen S. Prognostic and predictive molecular markers in colorectal carcinoma. Anticancer Res 2004;24(4):2519–30.
- Compton C.C. Colorectal carcinoma: diagnostic, prognostic, and molecular features. Mol Pathol 2003;16(4):376–88.
- Davies R.J., Miller R., Coleman N. Colorectal cancer screening: prospects for molecular stool analysis. Nat Rev Cancer 2005;5:199–209.
- Forte A., D'Urso A., Gallinaro L.S. et al. Prognostic markers of the epithelial tumors of the large intestine. Ann Ital Chir 2002;73(6):587–96. PMID: 12820582.
- Houlston R.S. What we could do now: molecular pathology of colorectal cancer. Mol Pathol 2001;54:206–14. PMID: 11477132.
- Zlobec I., Lugli A. Prognostic and predictive factors in colorectal cancer. J Clin Pathol 2008;61(5):561–9. PMID: 18326017. DOI: 10.1136/jcp.2007.054858.
- Кныш В.И. Рак ободочной и прямой кишки. М.: Медицина, 1997. 301 с. [Knysh V.I. Colon and rectal cancer. Moscow: Meditsina, 1997. 301 p. (In Russ.)].
- Делекторская В.В. Молекулярно-биологические маркеры метастазирования и прогноза при раке толстой кишки. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2007. 23 с. [Delektorskaya V.V. Molecular biomarkers of colon cancer metastasis and prognosis. Summary of thesis ... of doctor of medical sciences. Moscow, 2007. 23 p. (In Russ.)].
- Даренская А.Д. Первая линия лекарственной терапии метастатического колоректального рака. Новый режим лечения. Прогностическая значимость молекулярно-биологических маркеров. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2017. 34 с. [Darenskaya A.D. First-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer. New treatment regimen. Prognostic value of molecular biomarkers. Summary of thesis ... of candidate of medical sciences. Moscow, 2017. 34 p. (In Russ.)].
- Степанова Е.В. Клинические и экспериментальные аспекты изучения молекулярно-биологических маркеров при злокачественных новообразованиях. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008. 24 с. [Stepanova E.V. Clinical and experimental aspects of investigating molecular biomarkers in malignant neoplasms. Summary of thesis ... of doctor of medical sciences. Moscow, 2008. 24 p. (In Russ.)].
- Даренская А.Д., Доброва Н.В., Хоченков Д.А., Степанова Е.В. Прогностическое значение уровня экспрессии е-кадгерина в ткани первичной опухоли толстой кишки у больных метастатическим колоректальным раком, получивших в первой линии лекарственного лечения новый режим химиотерапии на основе тройной комбинации: иринотекан + оксалиплатин + длительная инфузия 5-фторурацила. Фарматека 2018;7(360):89–96. [Darenskaya A.D., Dobrova N.V., Khochenkov D.A., Stepanova E.V. Prognostic value of E-cadherin expression in the primary colon tumor in patients with metastatic colorectal cancer who received first-line chemotherapy with irinotecan + oxaliplatin + long-term infusion of 5-fluorouracil. Farmateka = Pharmateca 2018;7(360):89–96. (In Russ.)].
- Даренская А.Д., Доброва Н.В., Степанова Е.В. Молекулы межклеточной адгезии (е-кадгерин, β-катенин) при колоректальном раке: характеристика; роль в механизмах опухолевой инвазии, метастазирования и регуляции опухолевого прогрессирования; влияние на прогноз (обзор литературы). Фарматека 2018;7(360):33–9. [Darenskaya A.D., Dobrova N.V., Stepanova E.V. Intercellular adhesion molecules (E-cadherin, β-catenin) in colorectal cancer: characteristics; their role in tumor invasion, metastasis, and regulation of tumor progression; effect on prognosis (literature review). Farmateka = Pharmateca 2018;7(360):33–9. (In Russ.)].
- Beresford M.J., Wilson G.D., Makris A. Measuring proliferation in breast cancer: practicalities and applications. Breast Cancer Res 1999;162(1):63–8.
- Zhao H., Yu H., Liu Y. et al. DNA topoisomerase II-α as a proliferation marker in human gliomas: correlation with PCNA expression and patient survival. Clin Neuropathol 2008;27(2):83–90. PMID: 18402387.
- Chang C., Goulding S., Ernshaw W., Carmena M. RNAi analysis reveals an unexpected role for topoisomerase II in chromosome arm congression to a metaphase plate. J Cell Sci 2003;116(Pt 23):4715–26. PMID: 14600258. DOI: 10.1242/jcs.00797.
- Nitiss J.L. DNA topoisomerase II and its growing repertoire of biological functions.

- Nat Rev Cancer 2009;65(3):355–62. PMID: 19377505. DOI: 10.1038/nrc2608.
30. Петров С.В., Хасанов Р.Ш., Орлова Р.В. и др. Количественное иммуногистохимическое исследование маркеров клеточного цикла — возможная альтернатива чип-диагностике рака молочной железы. Вопросы онкологии 2007;5: 526–30. [Petrov S.V., Khasanov R.Sh., Orlova R.V. et al. Quantitative immunohistochemical assessment of cell cycle markers—possible alternative to biochip-based diagnostics of breast cancer. Voprosy onkologii = Problems in Oncology 2007;5:526–30. (In Russ.)].
 31. Соболева Ю.В. Сравнительный анализ взаимодействия процессов пролиферации, апоптоза и межклеточной адгезии при центральном и периферическом плоскоклеточном раке легкого. Тихоокеанский медицинский журнал 2009;1:61–2. [Soboleva Yu.V. Comparative analysis of interactions between cell proliferation, apoptosis, and intercellular adhesion in central and peripheral squamous cell lung carcinoma. Tikhookeanskii meditsinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal 2009;1:61–2. (In Russ.)].
 32. Тарасова М.В., Пожарисский К.М., Тен В.П. и др. Проллиферативные свойства и регуляторы фаз митотического цикла клеток аденокарциномы предстательной железы. Архив патологии 2009;6:20–3. [Tarasova M.V., Pozharisskiy K.M., Ten V.P. et al. Proliferative characteristics of prostate adenocarcinoma cells and cell cycle regulators. Arkhiv patologii = Archives of Pathology 2009;6:20–3. (In Russ.)].
 33. Авдальян А.М., Бобров И.П., Климачев В.В. и др. Активность Топоизомеразы IIα и уровень пролиферативной активности по степени бромдезоксипуридиновой (BrdU) метки в лейомиосаркоме тела матки. Архив патологии 2011;1: 24–9. [Avdalyan A.M., Bobrov I.P., Klimachev V.V. et al. Topoisomerase IIα activity and proliferative activity measured using the Bromodeoxyuridine assay (BrdU) in uterine leiomyosarcoma. Arkhiv patologii = Archives of Pathology 2011;1:24–9. (In Russ.)].
 34. Авдальян А.М. Патоморфологический и иммуногистохимический анализ лейомиомы и лейомиосаркомы тела матки: дифференциальная диагностика и прогноз. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Новосибирск, 2013. 35 с. [Avdalyan A.M. Pathomorphological and immunohistochemical analysis of uterine leiomyoma and leiomyosarcoma: differential diagnosis and prognosis. Summary of thesis ... of doctor of medical sciences. Novosibirsk, 2013. 35 p. (In Russ.)].
 35. Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. U.S. Department of Health and Human Services, FDA, CDER, CBER, 2007.
 36. Therasse P., Arbuck S.G., Eisenhauer E.A. et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. J Natl Cancer Inst 2000;92(3):205–16. PMID: 10655437.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Современные возможности применения неоадъювантной химиотерапии в комбинированном лечении местно-распространенного рака прямой кишки

Д.В. Кузьмичев, З.З. Мамедли, А.В. Польшовский, Ж.М. Мадьяров, С.И. Ткачев, А.А. Анискин

Хирургическое отделение № 3 (проктологическое) ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, Москва 115478, Каширское шоссе, 24

Контакты: Андрей Владимирович Польшовский polynovskiy@gmail.com

Цель исследования — изучить результаты комплексного лечения больных местно-распространенным раком прямой кишки с использованием различных вариантов последовательности неоадъювантной полихимиотерапии и химиолучевой терапии.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ когортной группы проспективно набранных больных местно-распространенным раком прямой кишки со стадиями опухолевого процесса $mrT3(CRM^+)/T4N0-2M0$. Пациенты разделены на 3 группы. В 1-й группе на предоперационном этапе проводили курс пролонгированной лучевой терапии на фоне приема капецитабина, далее назначали консолидирующую химиотерапию по схеме CapOx от 2 до 6 курсов. Во 2-й группе перед началом химиолучевой терапии пациенты получали 1–2 курса индукционной химиотерапии по схеме CapOx, далее курс лучевой терапии + капецитабин, затем консолидирующую химиотерапию по схеме CapOx (методика «sandwich»). В 3-й группе проводили от 1 до 3 курсов индукционной ХТ по схеме CapOx, затем пролонгированную химиолучевую терапию. После комбинированной терапии планировалось хирургическое лечение. Основным оцениваемым показателем — лечебный патоморфоз. Дополнительные оцениваемые показатели — достижение полного клинического ответа, степень токсичности, частота развития местных рецидивов, отдаленных метастазов и безрецидивная выживаемость.

Результаты. В исследование включено 155 пациентов. В 1-ю группу вошло 98 больных, во 2-ю — 44, в 3-ю — 13. Токсичность III степени в группах зарегистрирована в 6,12, 4,55 и 23,08 % случаев соответственно. Токсичности IV степени не было зарегистрировано ни в одной из групп. Патоморфоз III степени в группах достигнут в 33,7; 22,7 и 23,1 % случаев соответственно, IV степени — в 14,3; 15,9 и 7,69 % случаев, полный клинический ответ — в 16,3; 11,4 и 0 % случаев. Медиана времени без прогрессирования составила 47,2 мес. В 1-й и 2-й группах зарегистрировано 1,02 и 2,27 % рецидивов соответственно, в 3-й группе — 0 %. Отдаленные метастазы возникли в 11,22, 13,64 и 23,1 % случаев соответственно.

Выводы. Использование полихимиотерапии в режимах консолидации и «sandwich» является перспективным направлением в лечении больных местно-распространенным раком прямой кишки. Вопрос о применении индукционной химиотерапии может быть решен после дальнейшего набора материала.

Ключевые слова: местно-распространенный рак прямой кишки, химиолучевая терапия, неоадъювантная химиотерапия, консолидирующая химиотерапия, индукционная химиотерапия, «sandwich»-терапия, патоморфоз

Для цитирования: Кузьмичев Д.В., Мамедли З.З., Польшовский А.В. и др. Современные возможности применения неоадъювантной химиотерапии в комбинированном лечении местно-распространенного рака прямой кишки. Онкологическая колопроктология 2018;8(3):36–41.

DOI: 10.17650/2220-3478-2018-8-3-36-41

Neoadjuvant chemotherapy in the combination treatment for locally advanced rectal cancer: currently available options

D.V. Kuzmichev, Z.Z. Mamedli, A.V. Polynovskiy, Zh.M. Madyarov, S.I. Tkachev, A.A. Aniskin

Department of Surgery No. 3 (Proctology), N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe shosse, Moscow 115478, Russia

Objective: to analyze treatment outcomes in patients with locally advanced rectal cancer that received various combinations of neoadjuvant chemotherapy and chemoradiotherapy.

Materials and methods. In this retrospective study, we analyzed a cohort of prospectively recruited patients with stage $mrT3(CRM^+)/T4N0-2M0$ locally advanced rectal cancer. Participants were divided into three groups. Patients in Group 1 received preoperative long-course radiotherapy given concurrently with capecitabine, followed by 2–6 cycles of consolidation chemotherapy with capecitabine and oxaliplatin (CapOx). In Group 2, patients initially received 1–2 cycles of induction chemotherapy with CapOx, followed by radiotherapy + capecitabine, and then consolidation chemotherapy with CapOx (“sandwich” method). Participants in Group 3 were treated with 1–3 cycles of induction CapOx chemotherapy with subsequent long-course chemoradiotherapy. After the combination treatment, all patients underwent surgery. The primary endpoint of this study was therapeutic pathomorphosis. Secondary endpoints included complete clinical response, toxicity, local recurrence, distant metastasis, and relapse-free survival.

Results. This study included 155 patients (98 in Group 1, 44 in Group 2, and 13 in Group 3). Grade III toxicity was documented in 6.12 %, 4.55 %, and 23.08 % of cases in Groups 1, 2, and 3 respectively. None of the patients had grade IV toxicity. Grade III therapeutic pathomorphosis was achieved in 33.7 %, 22.7 %, and 23.1 % of patients in Groups 1, 2, and 3 respectively. Grade IV therapeutic pathomorphosis was observed in 14.3 %, 15.9 %, and 7.69 % of patients in Groups 1, 2, and 3 respectively. Complete clinical response was registered in 16.3 %, 11.4 %, and 0 % of cases in Groups 1, 2, and 3 respectively. Median follow-up was 47.2 months with no signs of progression. Relapses were observed in 1.02 % and 2.27 % of patients from Group 1 and Group 2 respectively, whereas Group 3 demonstrated no relapses. A total of 11.22 %, 13.64 %, and 23.1 % of participants from Groups 1, 2, and 3 respectively developed distant metastasis.

Conclusion. Polychemotherapy used within the consolidation and «sandwich» treatment regimens is a promising option for the treatment of locally advanced rectal cancer. The efficacy of induction chemotherapy should be further studied with a larger sample.

Key words: locally advanced rectal cancer, chemoradiotherapy, neoadjuvant chemotherapy, consolidation chemotherapy, induction chemotherapy, «sandwich» therapy, pathomorphosis

For citation: Kuzmichev D.V., Mamedli Z.Z., Polynovskiy A.V. et al. Neoadjuvant chemotherapy in the combination treatment for locally advanced rectal cancer: currently available options. *Onkologicheskaya Koloproktologiya = Colorectal Oncology* 2018;8(3):36–41.

Введение

Одной из актуальных задач современной онкопроктологии является улучшение отдаленных результатов лечения больных местно-распространенным раком прямой кишки (МРРПК). В последние годы, на фоне роста общей заболеваемости РПК как в мире, так и в России, доля пациентов с местно-распространенным характером опухолевого процесса при первичном обращении составляет более 30 % [1]. Применение предоперационной пролонгированной химиолучевой терапии (ХЛТ) в комбинации с препаратами фторпиримидинового ряда, с последующим проведением тотальной мезоректумэктомии и адьювантной химиотерапии (ХТ) является стандартом лечения данной группы пациентов и входит в национальные рекомендации США (NCCN) [2], стран Западной Европы (ESMO) [3] и России (АОР) [4]. Несмотря на достигнутые за последнее время успехи в показателях снижения частоты местных рецидивов, проблема отдаленного метастазирования у данной категории пациентов остается нерешенной [5–8]. Добавление фторпиримидинов к лучевой терапии (ЛТ) не снижает частоты отдаленного метастазирования [9]; с учетом этого в литературе появляется все больше работ, посвященных проведению полихимиотерапии (ПХТ) перед началом или в период ожидания после ЛТ, а также сочетанному применению ПХТ до и после ЛТ [10–15]. Основанием к выбору такой тактики является ранняя системная профилактика отдаленного метастазирования в группе пациентов с МРРПК, т. е. с изначальным наличием неблагоприятных факторов отдаленного прогноза (местная распространенность опухолевого процесса, поражение мезоректальных лимфатических узлов/наличие опухолевых депозитов, положительный латеральный край, экстрамуральная сосудистая инвазия и др.) [16]. Современные диагностические возможности, в частности использование магнитно-резонансной томографии органов малого таза, позволяют четко визуализировать и определять отношение опухоли к мезоректальной фасции, лим-

фоваскулярную инвазию и другие параметры, являющиеся важными критериями отбора данной группы больных [17, 18].

Цель настоящей работы – сравнительный анализ предварительных результатов лечения с использованием различных вариантов последовательности неoadьювантной ПХТ в комплексном лечении МРРПК.

Материалы и методы

Одноцентровое исследование проводилось в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в отделении онкопроктологии в период 2014–2018 гг. Выполнен ретроспективный анализ когортной группы проспективно набранных больных МРРПК со стадиями опухолевого процесса $mT3(CRM^+)/T4N0-2M0$. Критериями исключения являлись наличие первично-множественных опухолей, ранее проводимая ХЛТ, выраженная сопутствующая патология, отдаленные метастазы.

Пациенты были разделены на 3 группы. В 1-й группе на предоперационном этапе проводили курс пролонгированной ЛТ средними фракциями 4 Гр до суммарной очаговой дозы (СОД) 40 Гр (52 изоГр) или мелкими фракциями 2 Гр до СОД 50–58 Гр (в зависимости от переносимости). ЛТ выполняли на фоне перорального приема капецитабина в суточной дозе 825 мг/м² поверхности тела 2 раза (в дни ЛТ) в течение всего курса лечения. Через 2 нед после окончания лечения пациентам назначали консолидирующую ХТ в объеме от 2 до 6 курсов по схеме $Capecitabine$ в стандартной дозе (оксалиплатин 130 мг/м² в 1-й день курса + капецитабин 2000 мг/м² с 1-го по 14-й день), перерыв между курсами – 1 нед. Число курсов консолидирующей ХТ определялось наличием нарастающего регресса опухолевой ткани, которое оценивали при помощи промежуточной магнитно-резонансной томографии органов малого таза. При подтверждении нарастания фиброза в опухоли принимали решение о продолжении ХТ для достижения наибольшего клинического эффекта.

Во 2-й группе перед началом ХЛТ проводили 1–2 курса индукционной ХТ по схеме СаpОх, далее курс ЛТ до СОД 50–58 Гр на фоне приема капецитабина, затем консолидирующую ХТ по схеме СаpОх в объеме от 2 до 6 курсов. Данная методика получила в литературе название «sandwich» [19].

В 3-й группе проводили от 1 до 3 курсов индукционной ХТ по схеме СаpОх, затем пролонгированную ХЛТ.

Через 8–10 нед после окончания ХЛТ выполняли контрольное клинко-инструментальное обследование, после чего принимали решение о необходимости и объеме оперативного вмешательства.

Основной оцениваемый параметр — лечебный патоморфоз, являющийся важным критерием эффективности проведенного комбинированного лечения, влияющим на отдаленные прогнозы лечения. Одной из наиболее распространенных методик оценки лечебного патоморфоза, используемых в России, является классификация Г.А. Лавниковой [20].

Дополнительные оцениваемые параметры — достижение полного клинического ответа, степень токсичности, частота развития местных рецидивов, отдаленных метастазов и безрецидивная выживаемость.

Во всех исследуемых группах применяли комплексный подход, предполагающий проведение нескольких курсов ПХТ в сочетании с пролонгированной ХЛТ, что требовало детальной оценки профиля токсичности каждой из использованных схем. Для анализа использовали шкалу токсичности NCI CTC.

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием программы для математической обработки данных Statistica v. 10.1 (StatSoft, США) на основе созданной цифровой базы данных. Оценка включала корреляционный анализ и анализ по таблицам сопряженности с применением критерия χ^2 , построение кривых выживаемости проведено по методике Каплана–Мейера.

Результаты

В исследование включено 155 пациентов. В 1-ю группу вошло 98 больных, во 2-ю — 44, в 3-ю — 13. Полный запланированный курс предоперационного лечения проведен 155 (100 %) пациентам. Подробная информация о возрасте, поле, локализации опухоли, клинической стадии заболевания и виде лечения представлена в таблице.

Шестнадцать (10,4 %) пациентам операция не была выполнена, так как у них отмечен полный клинический ответ на лечение.

Токсичность III степени в группах зарегистрирована в 6,12, 4,55 и 23,08 % случаев соответственно. Токсичности IV степени не было зарегистрировано ни в одной из групп. В основном токсичность проявлялась в виде рвоты, диареи и гематологической токсичности различной степени.

Общая характеристика пациентов (n = 155)

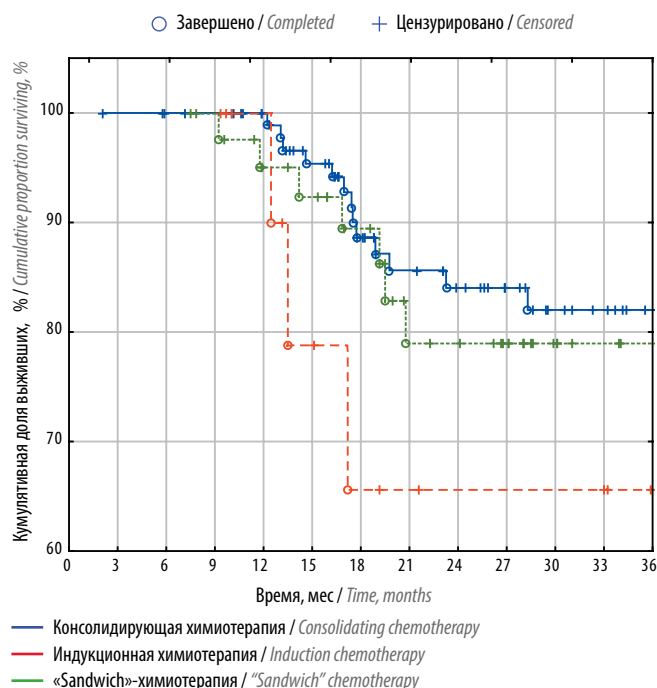
General patient characteristics (n = 155)

Показатель Parameter	Значение Value
Возраст, медиана (мин. — макс.), лет Median age (min. — max.), years	58 (28–79)
Соотношение женщины/мужчины, n (%) Female-to-male ratio, n (%)	56/99 (36,1/63,9)
Медиана локализации нижнего полюса опухоли (мин. — макс.), см Median location of the inferior pole of the tumor (min. — max.), cm	5 (1–10)
Стадия опухолевого процесса mrT, n (%): Stage mrT, n (%): T3(CRM+) T4	56 (36,1) 99 (63,9)
Стадия опухолевого процесса mrN, n (%): Stage mrN, n (%): N0 N1–2	91 (58,7) 64 (41,3)
Число пациентов, получивших полный курс химиолучевой терапии, n (%) Number of patients that received a full course of chemoradiotherapy, n (%)	155 (100)
Число пациентов, получивших полный курс лучевой терапии и полихимиотерапии, n (%) Number of patients that received a full course of radiotherapy and polychemotherapy, n (%)	155 (100)
Виды хирургического лечения, n (%): Type of surgery, n (%): тотальная мезоректумэктомия total mesorectal excision трансанальная резекция прямой кишки transanal rectal resection эксплоративная операция exploratory surgery	132 (85,7) 5 (3,2) 1 (0,7)

Патоморфоз III степени в группах достигнут в 33,7; 22,7; 23,1 % случаев соответственно, IV степени — в 14,3; 15,9; 7,69 % случаев. Полный клинический ответ — 16,3; 11,4; 0 % случаев соответственно.

Медиана времени без признаков прогрессирования составила 47,2 мес. Больные, у которых был диагностирован полный клинический ответ, находились под динамическим наблюдением, что позволило воздержаться от выполнения хирургического вмешательства в пользу активного динамического наблюдения. За период наблюдения ни у одного из пациентов данной группы признаков возврата заболевания не выявлено, ни один из этих пациентов не был потерян для наблюдения.

Одному пациенту из группы консолидирующей ХТ выполнена эксплоративная операция, процесс признан нерезектабельным, сформирована колостома, и пациент получал 2-ю линию ХТ. Продолжительность жизни с момента начала лечения до смерти составила 28 мес.



Безрецидивная выживаемость пациентов в зависимости от режима полихимиотерапии

Relapse-free patients' survival depending on the regimen of polychemotherapy

При анализе частоты несостоятельности анастомозов в зависимости от вида проведенного лечения нами не было получено достоверных различий — 3,5; 0 и 4,4 % для группы консолидирующей, индукционной и «sandwich»-ХТ соответственно.

При анализе двухлетней безрецидивной выживаемости в 1-й и 2-й группах зарегистрировано 1,02 и 2,27 % рецидивов соответственно, в 3-й группе — 0 %. Отдаленные метастазы возникли в 11,22, 13,64 и 23,1 % случаев соответственно.

На рисунке представлена безрецидивная выживаемость пациентов в зависимости от режима ПХТ. Как видно из графика, построенного по методу Каплана—Мейера, выживаемость в группах консолидирующей и «sandwich»-ХТ сходна, а несколько худшие данные в группе индукционной ХТ могут объясняться небольшим числом наблюдений и требуют дальнейшего анализа по мере набора материала.

Обсуждение

Высокая частота местных рецидивов у больных МРРПК после выполнения нерадикальных операций и неудовлетворительные отдаленные результаты привели к изучению и разработке комбинированных методов лечения [21, 22]. В настоящее время стандартом лечения пациентов с МРРПК является пролонгированная ХЛТ на фоне приема препаратов фторпиримидинового ряда и проведение последующей адъювантной ПХТ [23]. Данный подход позволил добиться приемлемого локального контроля болезни, однако без достоверного улучшения общей выживаемости

(50–80 %) [7]. К недостаткам адъювантного режима относится тот факт, что по данным различных исследований от 17 до 28 % пациентов, которым было показано лечение, не начинают его либо получают со значительной задержкой или не в полном объеме. Данное обстоятельство вызвано возможным развитием послеоперационных осложнений, наличием водно-электролитных нарушений в связи с временно сформированной илеостомой, высокой токсичностью или плохой толерантностью [24–27]. По этой причине в последнее время активно обсуждается возможность переноса системного (адъювантного) лечения на период до операции. Такой подход подразумевает различные варианты — проведение ПХТ до ХЛТ (индукционная ХТ), после завершения ХЛТ в период ожидания перед оперативным лечением (консолидирующая ХТ) или до ХЛТ и сразу после (методика «sandwich»).

Основными оцениваемыми параметрами нашего исследования были степень значимого (III–IV степени) лечебного патоморфоза и достижение полного клинического ответа после проведенного лечения у больных МРРПК. Нами проанализированы данные литературы по каждому варианту применения ПХТ в режимах комбинированного лечения МРРПК. В исследовании «ЭКСПЕРТ» изучалось использование схемы CapOx (капецитабин + оксалиплатин) в режиме индукции в течение 12 нед с последующей ХЛТ и 12-недельного курса адъювантной монотерапии капецитабином. После неоадъювантной терапии капецитабином/оксалиплатином частота регрессии опухоли составила 88 %, после ХЛТ частота ответа опухоли увеличилась до 97 %. Патологический полный ответ наблюдался у 24 % пациентов, а у 48 % пациентов — выраженный лечебный патоморфоз [28]. В исследовании С. Fernández-Martos и соавт. сравнили стратегию проведения 4 курсов индукционной ХТ по схеме CapOx с неоадъювантной ХЛТ, последующим хирургическим лечением. Частота достижения полного патоморфологического ответа (ypT0N0M0) составила 14 % [26]. В исследовании CONTRE применялся более длительный курс лечения. Введение 8 курсов FOLFOX (лейковорин + 5-фторурацил + оксалиплатин) в режиме индукции в предварительном отчете продемонстрировало впечатляющие результаты: частота полных патоморфологических ответов составила 33 % [29]. В нашем исследовании полученные результаты по степени лечебного патоморфоза и достижению патоморфологического полного ответа несколько ниже данных литературы, что может объясняться небольшим числом проведенных предоперационных курсов индукционной ХТ, а также малым числом наблюдений. Результаты достижения клинически значимого патоморфоза и полного патоморфологического ответа в группе консолидирующей ХТ в нашем исследовании схожи с полученными в мире. А. Habr-Gama и соавт. в 2009 г. первые сообщили о применении стратегии

ХТ-консолидации после пролонгированного курса ХЛТ в лечении больных РПК. В исследование были включены пациенты с неметастатическим РПК, которым была проведена ЛУ до СОД 54 Гр на фоне ХТ 5-фторурацилом с последующими 3 дополнительными циклами 5-фторурацила в течение 9 нед. При медиане наблюдения 23 мес у 19 (65 %) из 29 пациентов достигнут полный ответ в первичной опухоли: у 14 (48 %) — полный клинический ответ, у 5 (17 %) — полный морфологический ответ, подтвержденный после полнослойного местного иссечения опухоли. В связи с небольшой когортой пациентов и малым периодом наблюдения используемая стратегия не позволила сделать однозначный вывод [18]. Y. Gao и соавт. провели исследование, в котором до операции у 36 пациентов использовали предоперационную ХЛТ до СОД 50 Гр, а затем в периоде ожидания — 3 курса консолидирующей терапии капецитабином с оксалиплатином. Полный лечебный патоморфоз (pCR) и «почти pCR» зарегистрированы у 13 (36,1 %) и 16 (44,4 %) пациентов соответственно [30].

В 2014 г. Y. Gao и соавт. представили совершенно новое направление в лечении МРРПК, объединившее индукционную и консолидирующую ХТ, которое получило название «sandwich»-лечения. В этом же году авторы представили результаты проведенного исследования, в которое был включен 51 пациент. Больные на 1-м этапе получали 1 курс индукционной ХТ в режиме СарОх, затем пролонгированный курс ХЛТ (СОД 50 Гр) в течение 5 нед с модифицированным режимом СарОх, затем 1 курс консолидирующей ХТ в режиме СарОх. Хирургическое лечение выполнялось через 6–8 нед после завершения ЛТ. Среди 45 пациентов, перенесших тотальную мезоректумэктомию, полный лечебный патоморфоз зарегистрирован у 19 (42,2 %) пациентов, значительная регрессия опухоли — у 37 (82,2 %). В предварительном отчете авторы пока-

зали, что неоадьювантная «sandwich»-терапия хорошо переносится и эффективна с точки зрения достижения полного лечебного патоморфоза и регрессии опухоли [31]. В нашем исследовании столь оптимистичные результаты не были воспроизведены, однако метод также показал свою эффективность по частоте достижения значимого лечебного патоморфоза и полного клинического ответа.

Преимуществом нашего исследования явилось использование различных вариантов ПХТ в программах комбинированного лечения больных МРРПК с хорошими результатами переносимости и безопасности, а также достижением оптимальных показателей значимого лечебного патоморфоза и полного клинического ответа. Также к преимуществам исследования можно отнести тот факт, что данный подход ранее не применялся в клинической практике на территории Российской Федерации. К недостаткам нашего исследования можно отнести небольшое число пациентов, что требует дальнейшего набора материала.

Выводы

Таким образом, эволюция лечения МРРПК претерпела значительные изменения. Смещение акцента на использование неоадьювантной терапии, внедрение новых противоопухолевых препаратов и режимов позволили значительно увеличить безрецидивную выживаемость у данной категории пациентов. Подходы к лечению не являются статичными и постоянно совершенствуются. Наиболее привлекательной и перспективной представляется стратегия сочетанного использования на неоадьювантном этапе ХЛТ и ХТ в режимах индукции и/или консолидации. Именно суммация и взаимное усиление эффектов всех составляющих лечебной схемы могут, по нашему мнению, способствовать дальнейшему улучшению результатов лечения больных МРРПК.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 г. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2011;22(3 прил. 1). [Davydov M.I., Aksel E. M. Statistics of malignant tumors in Russia and CIS countries in 2009. Vestnik RONG im. N.N. Blokhina RAMN = Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences 2011; 22(3 annex. 1). (In Russ.)].
2. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Rectal Cancer(v. 3, 2017). Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf.
3. Glynne-Jones R., Wyrwicz L., Tiret E. et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2017;28(Suppl 4):iv22–40. PMID: 28881920. DOI: 10.1093/annonc/mdx224.
4. Клинические рекомендации «Рак прямой кишки» от 2017 г. Доступно по: http://oncology-association.ru/files/clinicalguidelines_adults/rak_pryamoy_kishki.pdf. [Clinical guidelines “Rectal cancer”. (2017). Available at: http://oncology-association.ru/files/clinicalguidelines_adults/rak_pryamoy_kishki.pdf. (In Russ.)].
5. Berardi R., Maccaroni E., Onofri A. et al. Multidisciplinary treatment of locally advanced rectal cancer: a literature review. Part 1. Expert Opin Pharmacother 2009;10(14):2245–58. PMID: 19640208. DOI: 10.1517/14656560903143776.
6. Benson A.B., Bekaii-Saab T., Chan E. et al. Rectal cancer. J Natl Compr Cancer Netw 2012;10(12):1528–64. PMID: 23221790.
7. Lee M., Gibbs P., Wong R. Multidisciplinary management of locally advanced rectal cancer — an evolving landscape? Clin Colorectal Cancer 2015;14(4):251–61. PMID: 26210575. DOI: 10.1016/j.clcc.2015.06.002.

8. Smith J.J., Garcia-Aguilar J. Advances and challenges in treatment of locally advanced rectal cancer. *J Clin Oncol* 2015;33(16):1797–808. PMID: 25918296. DOI: 10.1200/JCO.2014.60.1054.
9. Sauer R., Becker H., Hohenberger W. et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351(17):1731–40. PMID: 15496622. DOI: 10.1056/NEJMoa040694.
10. Cercek A., Roxburgh C.S.D., Strombom P. et al. Adoption of Total Neoadjuvant Therapy for Locally Advanced Rectal Cancer. *JAMA Oncol* 2018;4(6):e180071. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.0071.
11. Dewdney A., Cunningham D., Tabernero J. et al. Multicenter randomized phase II clinical trial comparing neoadjuvant oxaliplatin, capecitabine, and preoperative radiotherapy with or without cetuximab followed by total mesorectal excision in patients with high-risk cancer (EXPERT-C). *J Clin Oncol* 2012;30:1620–7. DOI: 10.1200/JCO.2010.11.241–8.
12. Chua Y.J., Barbachano Y., Cunningham D. et al. Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin before chemoradiotherapy and total mesorectal excision in MRI-defined poor-risk rectal cancer: a phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:241–8.
13. Schou J.V., Larsen F.O., Rasch L. et al. Induction chemotherapy with capecitabine and oxaliplatin followed by chemoradiotherapy before total mesorectal excision in patients with locally advanced rectal cancer. *Ann Oncol* 2012;23(10):2627–33. PMID: 22473488. DOI: 10.1093/annonc/mds056.
14. Bujko K., Wyrwicz L., Rutkowski A. et al. Long-course oxaliplatin-based preoperative chemoradiation versus 5 × 5 Gy and consolidation chemotherapy for cT4 or fixed cT3 rectal cancer: results of a randomized phase III study. *Ann Oncol* 2016;27(5):834–42. PMID: 26884592. DOI: 10.1093/annonc/mdw062.
15. Schrag D. PROSPECT: Chemotherapy alone/chemotherapy plus radiation therapy in treating patients with locally advanced rectal cancer undergoing surgery. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01515787>.
16. Taylor F.G., Quirke P., Heald R.J. et al. Preoperative high-resolution magnetic resonance imaging can identify good prognosis stage I, II, and III rectal cancer best managed by surgery alone: a prospective, multicenter, European study. *Ann Surg* 2011;253:711–9.
17. Bhoday J., Balyasnikova S., Wale A., Brown G. How Should Imaging Direct/Orient Management of Rectal Cancer? *Clin Colon Rectal Surg* 2017;30(5):297–312. DOI: 10.1055/s-0037-1606107.
18. Habr-Gama A., Perez R.O., Sabbaga J. et al. Increasing the rates of complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for distal rectal cancer: results of a prospective study using additional chemotherapy during the resting period. *Dis Colon Rectum* 2009;52:1927–34.
19. Xiao J., Chen Z., Li W. et al. Sandwich-like neoadjuvant therapy with bevacizumab for locally advanced rectal cancer: a phase II trial. *Cancer Chemother Pharmacol* 2015;76(1):21–7. DOI: 10.1007/s00280-015-2763-2.
20. Лавникова Г.А. Гистологический метод количественной оценки терапевтического повреждения опухоли. М.: Методические рекомендации, 1979. 13 с. [Lavnikova G.A. Histological method for quantitative assessment of therapeutic tumor damage. Moscow: Methodical recommendations, 1979. 13 p. (In Russ.)].
21. Medical Research Council Rectal Cancer Working Party. Randomised trial of surgery alone versus radiotherapy followed by surgery for potentially operable locally advanced rectal cancer. *Lancet* 1996;48(9042):1605–10.
22. Wong R.K., Tandan V., De Silva S., Figueredo A. Pre-operative radiotherapy and curative surgery for the management of localized rectal carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(2):CD002102. PMID: 17443515. DOI: 10.1002/14651858.CD002102.pub2.
23. McCarthy K., Pearson K., Fulton R. et al. Pre-operative chemoradiation for non-metastatic locally advanced rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(12): CD008368. PMID: 23235660. DOI: 10.1002/14651858.CD008368.pub2.
24. Bosset J.F., Collette L., Calais G. et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006;355(11):1114–23. PMID: 16971718. DOI: 10.1056/NEJMoa060829.
25. Land S.R., Ritter M.W., Costantino J.P. et al. Compliance with patient-reported outcomes in multicenter clinical trials: methodologic and practical approaches. *J Clin Oncol* 2007;25(32):5113–20. PMID: 17991930. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.1749.
26. Fernandez-Martos C., Pericay C., Aparicio J. et al. Phase II, randomized study of concomitant chemoradiotherapy followed by surgery and adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) compared with induction CAPOX followed by concomitant chemoradiotherapy and surgery in magnetic resonance imaging-defined, locally advanced rectal cancer: Grupo cancer de recto 3 study. *J Clin Oncol* 2010;28(5):859–65. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.8541.
27. Gerard J.P., Conroy T., Bonnetain F. et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3–4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol* 2006;24(28):4620–5. PMID: 17008704. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.7629.
28. Chau I., Brown G., Cunningham D. et al. Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin followed by synchronous chemoradiation and total mesorectal excision in magnetic resonance imaging-defined poor-risk rectal cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:668–74. PMID: 16446339. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.4875.
29. Perez K., Pricolo V., Vrees M. et al. A phase II study of complete neoadjuvant therapy in rectal cancer (CONTRE): The Brown University Oncology Group. *J Clin Oncol* 2013;31: abstr 335. DOI: 10.1200/jco.2013.31.4_suppl.335.
30. Gao Y.H., Zhang X., An X. et al. Oxaliplatin and capecitabine concomitant with neoadjuvant radiotherapy and extended to the resting period in high risk locally advanced rectal cancer. *Strahlenther Onkol* 2014;190(2):158–64. PMID: 24408055. DOI: 10.1007/s00066-013-0500-5.
31. Gao Y.H., Lin J.Z., An X. et al. Neoadjuvant sandwich treatment with oxaliplatin and capecitabine administered prior to, concurrently with, and following radiation therapy in locally advanced rectal cancer: a prospective phase 2 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;90(5):1153–60. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.07.021.

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

ORCID авторов / ORCID of authors

З.З. Мамедли / Z.Z. Mamedli: <https://orcid.org/0000-0002-9289-1247>
С.И. Ткачев / S.I. Tkachev: <https://orcid.org/0000-0001-8965-8172>

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 03.09.2018. **Принята к публикации:** 09.10.2018.
Article received: 03.09.2018. **Accepted for publication:** 09.10.2018.

Новый метод остановки кровотечения из пресакрального венозного сплетения при операции на прямой кишке по поводу рака (клиническое наблюдение)

Е.М. Парфирьева¹, А.О. Ивченко², О.А. Ивченко²

¹ОГБУЗ «Томский областной онкологический диспансер»; Россия, 634054 Томск, проспект Ленина, 115;

²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России;
Россия, 634050 Томск, Московский тракт, 2

Контакты: Екатерина Михайловна Парфирьева Forerunner@yandex.ru

Кровотечение из пресакрального венозного сплетения — редкое, но потенциально фатальное осложнение в хирургии таза. Данный вид кровотечения тяжело контролируется. Существующие методики не лишены недостатков, поэтому продолжается поиск более надежного метода. Приведен случай успешной остановки кровотечения с использованием пластин среднепористого никелида титана (с порами размером 300–450 мкм и проницаемостью 12×10^{-9}). Гемостаз осуществлялся прижатием пластины к зоне кровотечения в течение 4 мин.

Ключевые слова: рак прямой кишки, пресакральное венозное сплетение, кровотечение

Для цитирования: Парфирьева Е.М., Ивченко А.О., Ивченко О.А. Новый метод остановки кровотечения из пресакрального венозного сплетения при операции на прямой кишке по поводу рака (клиническое наблюдение). Онкологическая колопроктология 2018;8(3):42–5.

DOI: 10.17650/2220-3478-2018-8-3-42-45

New method of stopping bleeding from the presacral venous plexus during the rectal cancer operation: a case report

Е.М. Parfir'eva¹, A.O. Ivchenko², O.A. Ivchenko²

¹Tomsk Regional Oncological Dispensary; 115 Prospekt Lenina, 634054 Tomsk, Russia;

²Siberian State Medical University; 2 Moskovskij trakt, 634050 Tomsk, Russia

Presacral venous bleeding is a rare but potentially fatal complication in pelvic surgery. This type of bleeding is difficult to control. Existing methods are not without shortcomings, therefore, the search for a more reliable method. We are present a case of successful bleeding control using by plates of medium-porous nitinol (pore size of 300–450 μ m, permeability of 12×10^{-9}). Hemostasis was carried out by pressing a plate to the bleeding zone for 4 minutes.

Key words: rectal cancer, presacral venous plexus, bleeding

For citation: Parfir'eva E.M., Ivchenko A.O., Ivchenko O.A. New method of stopping bleeding from the presacral venous plexus during the rectal cancer operation: a case report. Onkologicheskaya Koloproktologiya = Colorectal Oncology 2018;8(3):42–5.

Общая частота интраоперационных кровотечений в ректальной хирургии невысока. Предыдущие оперативные вмешательства, большие размеры опухоли, инфильтрация тканей (опухолевая, воспалительная), предшествующая лучевая терапия затрудняют диссекцию в пределах мезоректума. Знание анатомии, тщательная хирургическая техника снижают риски кровотечений. Применение современных, надежных методов хирургического гемостаза минимизирует кровопотерю и позволяет избежать послеоперационных осложнений.

Кровотечение, возникшее при мобилизации передней или боковых стенок прямой кишки в пределах мезоректума, удастся остановить прошиванием тканей.

При местно-распространенных опухолях, особенно фиксированных по задней стенке, с распространением за мезоректальную фасцию на пути опухолевого роста могут оказаться такие анатомические структуры, как пресакральная фасция и пресакральное венозное сплетение [1].

Традиционные методы гемостаза при повреждении вен крестцового сплетения, возникающем в 0,25–3,0 % случаев, — использование прошивания, электрокоагуляции, аргона, гемостатических материалов, сварка с фрагментом мышцы или сальника, применение баллона, кнопок и гвоздей различной конструкции, клипирование — несмотря на ранее проведенную перевязку внутренних подвздошных артерий, нередко

малоэффективны [2–14]. В данной ситуации большинство хирургов нередко прибегают к тугой тампонаде данной зоны как к последнему эффективному способу.

Мы хотим поделиться собственным опытом остановки кровотечений из пресакрального венозного сплетения с применением альтернативной методики гемостаза пластиной среднепористого никелида титана.

Клинический случай

Пациент 58 лет, проходил лечение в онкологическом отделении ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер». По данным обследования имела синхронная опухолевая патология в печеночном изгибе ободочной кишки и среднеампулярном отделе прямой кишки.

Ирригоскопия: в среднеампулярном отделе прямой кишки циркулярное сужение на протяжении 8 см. Кишка контрастирована барием до уровня печеночного изгиба, далее — стойкое сужение на протяжении 3 см.

Колонофиброскопия: опухоль расположена на расстоянии 7–10 см от ануса, циркулярная, плотная, стенозирующая просвет кишки, непроходима для аппарата.

Проведено оперативное лечение в объеме брюшно-анальной резекции прямой кишки с низведением сигмовидной кишки, правосторонней гемиколэктомии. На этапе низведения сигмовидной кишки выявлено кровотечение из вен крестцового сплетения в месте иссечения пресакральной фасции. Попытка контроля кровотечения путем тампонады марлевыми компрессниками неэффективна. Одномоментная кровопотеря — 400 мл. Гемостаз осуществлен прижатием пластины среднепористого никелида титана размером 2×2 см с порами 300–450 мкм и проницаемостью 12×10^{-9} (рис. 1) в течение 4 мин.

Контроль самофиксации пластины (пинцетом не смещается), отсутствия продолжающегося кровотечения из-под пластины. Ушивание с дренажами в правый фланг и полость малого таза. Послеоперационный период протекал удовлетворительно, заживление первичным натяжением (рис. 2).

Пациент выписан из стационара на 12-е сутки. Через год при выполнении контрольного обследования (компьютерная томография малого таза) хорошо визуализируется имплант (без смещения) (рис. 3).



Рис. 1. Пластины среднепористого никелида титана
Fig. 1. Plates of medium-porous nitinol



Рис. 2. Обзорная рентгенография таза через 1 нед после операции: пластина без смещения (указана кругом)

Fig. 2. Plan radiography of the pelvis, 1 week after the operation: plate without displacement (indicated by a circle)



Рис. 3. Компьютерная томография таза через 1 год после операции: имплант без смещения (указан кругом)

Fig. 3. Computed tomography of the pelvis, 1 year after the operation: implant without displacement (indicated by a circle)

Существенными факторами, влияющими на поток крови из поврежденной вены, являются размер вены и внутривенное давление в месте повреждения. Экспериментальные исследования свидетельствуют о том, что гидростатическое давление в пресакральном венозном сплетении в положении литотомии примерно в 2 раза превышает венозное давление в нижней полой вене, поэтому повреждение вен диаметром от 0,5 до 4 мм может вызвать кровотечение от 32 до 1994 мл/мин [15, 16]. Все это приводит к тому, что традиционные методы остановки кровотечения оказываются неэффективными.

Эффективность использования среднепористого никелида титана связана с его уникальными

свойствами. Материал является пористой проницаемой системой, имеет заданное распределение пор по размерам, поэтому хорошо смачивается жидкими средами организма (в частности кровью) [17–20]. Благодаря шероховатой поверхности обладает собственными адгезивными свойствами, благодаря чему не требуется фиксация импланта. Ретракция сгустка крови происходит непосредственно в пористой структуре пластины, дополнительно фиксируя имплант, пломбируя зону кровотечения [21]. Сплав деформируется в соответствии с закономерностями эластичного поведения тканей организма [17], что немаловажно на вогнутых, неровных поверхностях крестца.

Техника процедуры проста: на максимально высушенную поверхность (например, сразу после временной тугой тампонады или в процессе постоянной

аспирации крови) укладывают пластины среднепористого никелида титана размером не более 2 см² (во избежание излома импланта) и осуществляют механическое давление (прижатие пальцем) в течение 3–4 мин (достаточно для образования кровяного сгустка).

Приведенный случай наглядно демонстрирует эффективность и простоту методики остановки кровотечения из пресакрального венозного сплетения с помощью пластин пористого никелида титана. Данный метод предотвращает массивную кровопотерю, возникающую при попытках остановки кровотечения другими способами, нередко чередующимися и требующими большего времени. Описанный метод позволяет закончить операцию в полном, запланированном объеме в «сухом» поле, даже если кровотечение возникло в начале мобилизации опухолевого процесса.

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

1. Flynn M.K., Romero A.A., Amundsen C.L., Weidner A.C. Vascular anatomy of the presacral space: a fresh tissue cadaver dissection. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192(5):1501–5. PMID: 15902149. DOI: 10.1016/j.ajog.2004.11.019.
2. Casal Núñez J.E., Martínez M.T., Poblador A.R. Electrocoagulation on a fragment of anterior abdominal rectal muscle for the control of presacral bleeding during rectal resection. *Cir Esp* 2012;90(3):176–9. PMID: 22342004. DOI: 10.1016/j.ciresp.2011.10.015.
3. Casal Núñez J.E., Pérez Domínguez L., Vigorita V., Ruano Poblador A. Efficacy of rectus muscle fragment welding in the control of presacral venous bleeding. *ANZ J Surg* 2018;88(3):182–4. PMID: 27566692. DOI: 10.1111/ans.13687.
4. Celentano V., Ausobsky J.R., Vowden P. Surgical management of presacral bleeding. *Ann R Coll Surg Engl* 2014;96(4):261–5. PMID: 24780015. DOI: 10.1308/003588414X13814021679951.
5. Holman F.A., van der Pant N., de Hingh I.H. et al. Development and clinical implementation of a hemostatic balloon device for rectal cancer surgery. *Surg Innov* 2014;21(3):297–302. PMID: 24172167. DOI: 10.1177/1553350613507145.
6. Jiang J., Li X., Wang Y. et al. Circular suture ligation of presacral venous plexus to control presacral venous bleeding during rectal mobilization. *J Gastrointest Surg* 2013;17(2):416–20. PMID: 22996933. DOI: 10.1007/s11605-012-2028-x.
7. Charoenkwan K. Use of the Bakri postpartum balloon in a patient with intractable pelvic floor hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209(3):277.e1–5. PMID: 23816845. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.06.043.
8. Lopez-Lopez V., Abrisqueta J., Lujan J. et al. Treatment of presacral bleeding after colorectal surgery with Bakri balloon. *Cir Esp* 2016;94(5):303–5. PMID: 26875477. DOI: 10.1016/j.ciresp.2015.12.003.
9. Lou Z., Zhang W., Meng R.G., Fu C.G. Massive presacral bleeding during rectal surgery: from anatomy to clinical practice. *World J Gastroenterol* 2013;19(25):4039–44. PMID: 23840150. DOI: 10.3748/wjg.v19.i25.4039.
10. Nasralla D., Lucarotti M. An innovative method for controlling presacral bleeding. *Ann R Coll Surg Engl* 2013;95(5):375–6. PMID: 23838507. DOI: 10.1308/003588413X13629960046877e.
11. Ozsoy M., Ozsoy Z., Sahin S., Arikian K. An alternative technique in the control of massive presacral rectal bleeding: fixation of GORE-TEX® aortic patch. *Niger J Surg* 2018;24(1):60–2. PMID: 29643738. DOI: 10.4103/njs.njs_36_17.
12. Saurabh S., Strobos E.H., Patankar S. et al. The argon beam coagulator: a more effective and expeditious way to address presacral bleeding. *Tech Coloproctol* 2014;18(1):73–6. PMID: 2311140. DOI: 10.1007/s10151-012-0915-5.
13. Wang G.C., Han G.S., Ren Y.K. et al. Common types of massive intraoperative haemorrhage, treatment philosophy and operating skills in pelvic cancer surgery. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2013;35(10):792–5. PMID: 24378105.
14. Zhang C.H., Song X.M., He Y.L. et al. Use of absorbable hemostatic gauze with medical adhesive is effective for achieving hemostasis in presacral hemorrhage. *Am J Surg* 2012;203(4):e5–8. PMID: 22450029. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2010.06.026.
15. Casal Núñez J.E., García Martínez M.T., Ruano Poblador A. et al. Presacral haemorrhage during rectal cancer resection: morphological and hydrodynamic considerations. *Cir Esp* 2012;90(4):243–7. PMID: 22405887. DOI: 10.1016/j.ciresp.2011.11.015.
16. Casal Núñez J.E., Vigorita V., Ruano Poblador A. et al. Presacral venous bleeding during mobilization in rectal cancer. *World J Gastroenterol* 2017;23(9):1712–9. PMID: 28321171. DOI: 10.3748/wjg.v23.i9.1712.
17. Понтер В.Э. Направления создания уникальных технологий в медицине на основе нового поколения биосовместимых материалов и имплантатов с памятью формы. Импланты с памятью формы 2017;(1–2):5–10. [Gunther V.E. The directions of creating unique technologies in medicine based on a new generation of biocompatible materials and implants with shape memory. *Implants s pamyat'yu formy = Implants with shape memory*. 2017; (1–2):5–10. (In Russ)].
18. Кокорев О.В., Ходоренко В.Н., Аникеев С.Г. и др. Особенности клеточной интеграции в пористо-проницаемых имплантатах из никелида титана. Импланты с памятью формы 2017;(1–2):53–6. [Kokorev O.V., Hodorenko V.N., Anikeev S.G. et al. Features of cellular integration in porous-permeable implants of nitinol. *Implants s pamyat'yu formy = Implants with shape memory* 2017;(1–2):53–6. (In Russ)].
19. Кокорев О.В., Ходоренко В.Н., Чекалкин Т.Л. и др. Структурная оценка пористо-проницаемых материалов на основе никелида титана для использования в качестве материала имплантатов — носителей клеточных культур. Импланты с памятью формы 2017;(1–2):27–33. [Kokorev O.V., Hodorenko V.N., Chekalkin T.L. et al. Structural evaluation of porous-permeable

- materials based on nitinol for use as a material implants – carriers of cell cultures. *Implanty s pamyat'yu formy = Implants with shape memory* 2017; (1–2):27–33. (In Russ)].
20. Kokorev O.V., Hodorenko V.N., Dambaev G.T., Gunther V.E. Evaluation of porous TiNi-based alloy as a scaffold for liver tissue engineering. *Shape Memory Biomaterials and Implants in Medicine (SMBIM)*, 2017 May 1–3, Busan, South Korea. Available at: <https://knepublishing.com/index.php/KnE-Materials/article/view/831/2477>.
21. Bystrov S.V., Ivchenko A.O., Ivchenko O.A. et al. Ultimate venous hemostasis method. *Shape Memory Biomaterials and Implants in Medicine (SMBIM)*, 2017 May 1–3, Busan, South Korea. Available at: <https://knepublishing.com/index.php/KnE-Materials/article/view/831/2477>.

ORCID авторов/ORCID of authors

Е.М. Парфирьева/E.M. Parfir'eva: <https://orcid.org/0000-0003-0379-0186>

А.О. Ивченко/A.O. Ivchenko: <https://orcid.org/0000-0002-3697-1816>

О.А. Ивченко/O.A. Ivchenko: <https://orcid.org/0000-0002-7686-3481>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Статья поступила: 09.07.2018. **Принята к публикации:** 10.08.2018.

Article received: 09.07.2018. **Accepted for publication:** 10.08.2018.

Опыт успешного лечения пациента с синдромом Тюрко

В.А. Алиев, З.З. Мамедли, А.И. Овчинникова, О.А. Рахимов, Л.Н. Любченко, Т.С. Айрапетян
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Вячеслав Афандиевич Алиев afandi@inbox.ru

В клиническом наблюдении продемонстрировано успешное лечение пациентки Б. в возрасте 15 лет (индекс массы тела — 16), у которой диагностирован синдром Тюрко — семейный аденоматозный полипоз толстой кишки, сочетающийся с первично-множественными злокачественными опухолями (анapластическая астроцитома головного мозга, состояние после комбинированного лечения (2007 г.); метакронный рак слепой кишки, pT3N1M0, состояние после субтотальной колэктомии и 12 курсов полихимиотерапии в 2016–2017 гг.; метакронный рак прямой кишки на 8 см, pT3N1M0, III стадия). Больной выполнено хирургическое вмешательство в объеме лапароскопической низкой резекции прямой кишки с экстирпацией илеосигмоанастомоза, формированием резервуаро-ректального анастомоза, превентивной илеостомией. Интраоперационная кровопотеря минимальна. Течение послеоперационного периода гладкое, с применением протокола ускоренной реабилитации. Пациентка выписана на 9-е сутки. С учетом анамнеза и стадии заболевания проводилась адъювантная полихимиотерапия по схеме FOLFOX в редуцированной дозе в течение 6 мес. За 1 год наблюдения данных, указывающих на прогрессирование основного заболевания, не получено. В дальнейшем пациентке выполнено закрытие илеостомы с формированием аппаратного анастомоза «бок в бок». Больная полностью реабилитирована в социальном аспекте.

Ключевые слова: синдром Тюрко, семейный аденоматозный полипоз толстой кишки, синдром конституционального дефицита восстановления несоответствий ДНК

Для цитирования: Алиев В.А., Мамедли З.З., Овчинникова А.И. и др. Опыт успешного лечения пациента с синдромом Тюрко. Онкологическая колопроктология 2018;8(3):46–50.

DOI: 10.17650/2220-3478-2018-8-3-46-50

Successful treatment of a patient with Turcot syndrome

V.A. Aliev, Z.Z. Mamedli, A.I. Ovchinnikova, O.A. Rakhimov, L.N. Lyubchenko, T.S. Ayrapetyan

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

We report a case of successful treatment of a 15-year-old female patient (body mass index 16) diagnosed with Turcot syndrome (familial adenomatous polyposis of the colon) combined with multiple primary malignant tumors, including anaplastic astrocytoma (received combination therapy in 2007), metachronous cecal cancer (underwent subtotal colectomy and 12 courses of polychemotherapy in 2016–2017), and metachronous stage III pT3N1M0 rectal cancer at 8 cm. The patient underwent laparoscopic low resection with extirpation of the ileosigmoid anastomosis, creation of a reservoir-rectal anastomosis, and preventive ileostomy. The patient had minimal intraoperative blood loss and uneventful postoperative period (with an accelerated rehabilitation protocol). She was discharged from a hospital on day 9. Considering previous treatment episodes and the disease stage, we also included into the treatment regimen adjuvant FOLFOX polychemotherapy in a reduced dose for 6 months. During one-year follow up, there was no evidence of disease progression. Later, the patient underwent ileostomy closure with forming a side-to-side mechanical anastomosis. The patient is fully rehabilitated in term of her social activity.

Key words: Turcot syndrome, familial adenomatous polyposis of the colon, constitutional mismatch repair-deficiency syndrome

For citation: Aliev V.A., Mamedli Z.Z., Ovchinnikova A.I. et al. Successful treatment of a patient with Turcot syndrome. Onkologicheskaya Koloproktologiya = Colorectal Oncology 2018;8(3):46–50.

История открытия синдрома Тюрко связана с именем канадского врача J. Turcot, который в 1959 г. впервые описал 2 случая сочетания полипоза толстой кишки с опухолью головного мозга у кровных брата и сестры. У брата отмечался рак сигмовидной кишки (аденокарцинома) на фоне полипоза толстой кишки в сочетании с медуллобластомой, у сестры — глиобла-

стома и аденома гипофиза [1]. В 1962 г. американский врач V.A. McKusick назвал сочетание первичных опухолей мозга и колоректального полипоза синдромом Тюрко (Turcot's syndrome). В зарубежной литературе данный синдром описан как constitutional mismatch repair-deficiency syndrome (CMMRD), или сокращенно mismatch repair cancer syndrome (MMRCS) [2]. Синдром

Тюрко характеризуется ранней манифестацией опухолей головного мозга, заболеваний крови, колоректального рака, злокачественных образований тонкой кишки, эндометрия, яичника, мочевыводящих путей, сарком, рабдомиосарком и других редких злокачественных новообразований, например инфантильного миофиброматоза, кожных особенностей нейрофиброматоза-1 [2–4]. Этот синдром был впервые признан в 1999 г. Он может проявляться синхронными или метасинхронными злокачественными опухолями разных типов [5]. В целом у большинства пациентов заболевание проявляется в детстве, а медиана выживаемости после диагностики первичной опухоли составляет менее 30 мес [6].

Синдром Тюрко — редкое генетическое заболевание, которое возникает в результате мутации гена *APC* (локус 5q21–22) или генов, отвечающих за репарацию неспаренных нуклеотидов ДНК (*MLH1* или *PMS2*), и имеет аутосомно-рецессивный вид наследования [7]. Синдром Тюрко редко обнаруживают до начала полового созревания, но к 25 годам, как правило, уже устанавливают диагноз; половая и расовая предрасположенность к этому заболеванию неизвестны [6, 8]. При данном синдроме среди опухолей центральной нервной системы наиболее часто встречаются медуллобластома и глиобластома. Основное лечение — хирургическое в объеме колопроктэктомии или колэктомии [9].

На сегодняшний день существует не более 151 публикации по поводу синдрома Тюрко. Одно из последних наблюдений было опубликовано в 2005 г. М. Agostini и описывает семейный случай наследования синдрома Тюрко. У матери пробанда диагностирован полипоз толстой кишки, у деда по материнской линии — рак тощей кишки, у отца пробанда — рак легкого, у дяди по отцовской линии — рак толстой кишки. У самого пробанда отмечались пигментные кофейные пятна по всему телу, рак двенадцатиперстной кишки и глиобластома [3]. Становится очевидным, что пациенты с синдромом Тюрко являются гетерогенной группой, с различными клинико-онкологическими проявлениями заболевания.

Клиническое наблюдение

Пациентка Б., 15 лет. Индекс массы тела — 16. В октябре 2017 г. госпитализирована в хирургическое отделение № 3 (проктологии) ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России («НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина») с диагнозом «синдром Тюрко; семейный аденоматозный полипоз толстой кишки; первично-множественные злокачественные опухоли (англистическая астроцитомы головного мозга, состояние после комбинированного лечения (2007 г.); метасинхронный рак слепой кишки, рТ3N1M0, состояние после субтотальной колэктомии и 12 курсов полихимиотерапии в 2016–2017 гг.; метасинхронный рак прямой кишки на 8 см, рТ3N1M0, III стадия».

Из онкоанамнеза: прадед (по материнской линии) умер в 50 лет от рака легкого, прабабушка (по отцовской линии) — в 38 лет от рака молочной железы.

Второго октября 2017 г. пациентка осмотрена врачом-генетиком в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. При проведении генетического исследования констатируется рак толстой кишки на фоне семейного полипоза, который имеет аутосомно-рецессивный тип наследования. В ДНК, полученной из материала опухоли и лейкоцитов периферической крови, выявлена нонсенс-мутация в 11-м экзоне гена *PMS2*: с. А1939Т, р. К647* в гетерозиготном состоянии. Методом мультиплексной амплификации лигазно-связанных проб протяженных делеций в гене *PMS2* не выявлено. Аналогичная мутация с.А1939Т, р.К647* в 11-м экзоне гена *PMS2* в гетерозиготном состоянии в ДНК, полученной из лейкоцитов периферической крови, выявлена у матери. В ДНК из лейкоцитов периферической крови отца аналогичного изменения в гене *PMS2* не обнаружено.

Из анамнеза: с 2007 по 2009 г. получала комплексное лечение по поводу плеоморфной ксантоастроцитомы правого зрительного бугра (19.03.2007 выполнено оперативное лечение в объеме удаления опухоли). В дальнейшем на зону зрительного бугра справа проведена лучевая терапия до суммарной очаговой дозы 60 Гр на фоне химиотерапии темодолом. Через 3 мес при контрольном обследовании отмечен продолженный рост опухоли, в связи с чем 26.06.2007 больная была повторно оперирована, проведена трансплантация костного мозга с последующей иммунотерапией. Лечение закончилось 26.05.2009, далее пациентка находилась под динамическим наблюдением. В марте 2015 г. отмечено появление алой крови в стуле (в течение 1,5 года в анализах крови отмечалась анемия); обратилась в Морозовскую ДКБ, где при обследовании были выявлены полипы в толстой кишке и опухоль в куполе слепой кишки. Седьмого декабря 2015 г. пациентке выполнена субтотальная колэктомия с формированием илеосигмоанастомоза «конец в конец». При гистологическом заключении — перстневидноклеточный рак. Далее обратилась в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», где с учетом гистологического заключения (рТ3N1M0) получила 12 курсов полихимиотерапии по схеме FOLFOX-6. Лечение перенесла удовлетворительно, токсичность не зарегистрирована. В августе 2016 г. отмечены повышение уровней печеночных ферментов (аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы) в 3 раза, желтушность кожных покровов. При контрольном обследовании диагностирован гепатит В, а также выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) брюшной полости, при которой были выявлены дополнительные ткани в области фатерова соска (большого дуоденального сосочка, БДС) размером до 1,6 × 1,0 см, а также расширение внутри- и внепеченочных желчных протоков, изменение формы образования в области БДС. Эндоскопическое ультразвуковое исследование: картина

бластоматозного поражения БДС. Пациентка вновь обратилась в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», где ей была выполнена эндоскопическая полипэктомия БДС (при гистологическом исследовании — ворсинчатая аденома БДС). В послеоперационном периоде отмечалась эрозия БДС. Пятнадцатого марта 2017 г. выполнена биопсия образования луковицы двенадцатиперстной кишки (по данным гистологического исследования — аденома), 04.04.2017 — эндоскопическое удаление полипа луковицы двенадцатиперстной кишки. Пациентка регулярно обследуется по поводу плеоморфной ксантоастроцитомы правого зрительного бугра, данных, указывающих на прогрессирование и рецидив, не получено. При контрольном обследовании по данным колоноскопии в ноябре 2017 г. у больной на 7 см от ануса по левой стенке в прямой кишке выявлена опухолевая язва, при биопсии — умеренно дифференцированная аденокарцинома кишечного типа.

Местный статус на ноябрь 2017 г.: живот симметричный, при пальпации безболезненный. По белой линии живота определяется послеоперационный рубец без признаков воспаления и рецидива. По данным колоноскопии 02.10.2017 на уровне илеосигмоанастомоза определяется полип до 10 мм в диаметре, округлой формы, на широком основании. Слизистая оболочка осмотренных участков не изменена, розового цвета, гладкая, блестящая. На 5–7 см от ануса по левой стенке определяется язвенный дефект до 30 мм в диаметре с кратерообразным втяжением в центре (гистологическое заключение № 38275/2017 от 05.10.2017 по опухоли прямой кишки: умеренно дифференцированная аденокарцинома). Дуоденоскопия 22.09.2017: дуоденоскоп проведен в вертикальный отдел двенадцатиперстной кишки. В просвете желудка умеренное количество светлой, неизменной желчи. В вертикальном отделе двенадцатиперстной кишки по медиальной стенке в зоне БДС определяется устье холедоха до 3 мм, из него поступает светлая, неизменная желчь, в зоне выполненной полипэктомии — белесый рубец. Рентгеновская компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки 28.09.2017: в легких метастазы не выявлены. МРТ брюшной полости 04.10.2017: печень не увеличена, данных, указывающих на наличие метастазов, не выявлено, внутривенные и внепеченочные протоки прежних размеров. Убедительных признаков дополнительных образований в области БДС не отмечено. При внутривенном контрастировании участков патологического накопления контрастного вещества не выявлено. МРТ малого таза 04.10.2017: в прямой кишке опухоль определяется в виде полуциркулярного утолщения стенок верхнеампулярного отдела прямой кишки до 9 мм. Дистальный край опухоли определяется на расстоянии 78 мм от анального края, выше уровня верхнего края т. puborectalis на 54 мм. В краниокаудальном направлении опухоль имеет протяженность 35 мм. Проксимальный край опухоли располагается на уровне тазовой брюшины. Опухолевая ткань инфильтрирует все

слои кишечной стенки, кишечную стенку на 11–5 ч, нельзя исключить минимальную инвазию мезоректальной клетчатки на 3 ч. В мезоректальной клетчатке определяются единичные лимфатические узлы на 3 ч без явных признаков злокачественности, размером 6 × 2 мм. Лимфатические узлы таза не увеличены. Паховые лимфатические узлы не увеличены. Признаков инвазии экстрамуральных сосудов не отмечено. Наименьшее расстояние до мезоректальной фасции и тазовой брюшины на уровне ее перехода на 12 ч (менее 1 мм) обусловлено распространением самой опухоли (на этом уровне выхода за пределы мышечного слоя стенки кишки не выявляется). МРТ: стадия T2/3aN0Mx, EMVI-.

Пациентка обсуждена на консилиуме с участием онколога-проктолога, нейрохирурга, анестезиолога, невропатолога. Учитывая отягощенный наследственный анамнез (подтвержденный синдром Тюрко), ввиду высокого риска развития метакронных опухолей в оставшейся части толстой кишки было решено выполнить операцию в объеме удаления оставшейся части сигмовидной и прямой кишки с формированием тонкокишечного резервуара и резервуаро-ректального анастомоза, превентивной илеостомии. Об объеме операции больная и ее родственники проинформированы, согласие пациентки на операцию получено. Шестнадцатого октября 2017 г. больной выполнены лапароскопическая низкая резекция прямой кишки с экстирпацией илеосигмоанастомоза и формированием резервуаро-ректального анастомоза, превентивная илеостомия (рис. 1). Продолжительность операции составила 480 мин, объем кровопотери — 200 мл.

Послеоперационный период протекал гладко. Осложнений нет. Проводилась инфузионная, антикоагулянтная терапия. Дренаж удален на 4-е сутки. Илеостома функционирует.

Гистологическое заключение операционного материала № 40251/2017: фрагмент толстой кишки длиной 15 см. На расстоянии 3 и 9 см от краев резекции определяется опухолевый узел блюдцеобразной формы с валикообразно приподнятыми краями размером 3,5 × 3,0 × 1,5 см, на разрезах серовато-белый, плотный, имеет строение умеренно дифференцированной аденокарциномы, прорастающей всю толщу стенки кишки с инфильтрацией в жировую клетчатку. На расстоянии 1,5 см от одного из краев резекции определяется полиповидное образование 0,5 см в диаметре, серовато-розовое, сосочкового вида. В стенке кишки тубуло-виллезная аденома с умеренной и тяжелой степенью дисплазии эпителия желез. В жировой клетчатке обнаружено 5 серовато-розовых плотностящих лимфатических узлов по 0,5 см в диаметре, в 2 из которых имеются метастазы рака кишки, в остальных 3 — реактивные изменения. Фиброзно-жировая ткань без элементов опухолевого роста.

Больная консультирована химиотерапевтом. Учитывая III стадию болезни и тот факт, что с момента окончания предыдущего лечения прошло более 14 мес, показано проведение 8 курсов химиотерапии по схеме

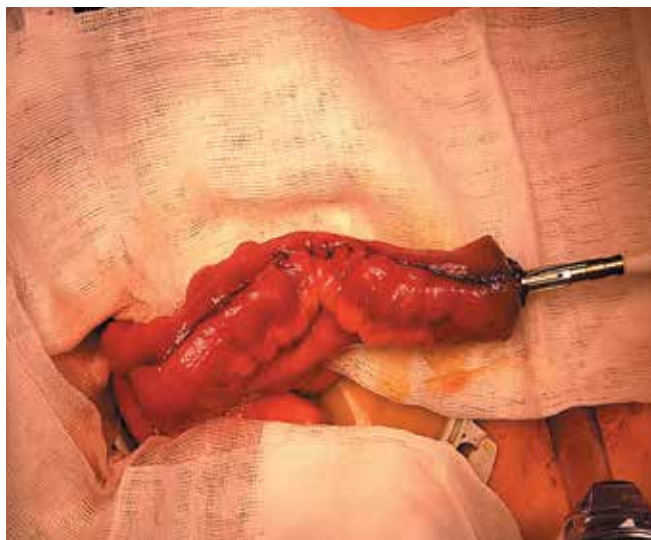


Рис. 1. Формирование резервуара

Fig. 1. Forming a reservoir

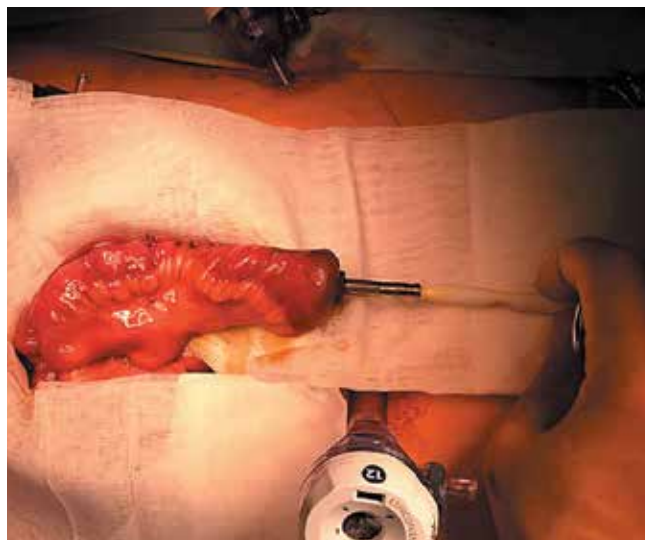


Рис. 2. Резервуарография

Fig. 2. Reservoir imaging

FOLFOX в редуцированных дозах: оксалиплатин 85 мг/м^2 внутривенно капельно в 1-й день, лейковорин 400 мг/м^2 внутривенно капельно в 1-й день, 5-фторурацил 1920 мг/м^2 внутривенно в течение 46 ч с 1-го дня 1 раз в 2 недели — 12 курсов. Больной проведено 8 курсов полихимиотерапии по схеме FOLFOX-6 в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». Данных, указывающих на токсичность, не получено, и 11.05.2018 пациентка госпитализирована для хирургического лечения в объеме закрытия илеостомы.

Местный статус на май 2018 г.: живот мягкий, безболезненный, не вздут. Перитонеальной симптоматики нет. Печень и периферические лимфатические узлы не увеличены. Опухолевые образования через переднюю брюшную стенку не пальпируются. В правой подвздошной области определяется двухствольная илеостома, функционирует. *Per rectum*: в 5 см от перианальной области пальпируется анастомоз без признаков рецидива и наличия свищей. МРТ малого таза: объемных образований в области резервуаро-ректального анастомоза не выявлено, тело, шейка матки и яичники не изменены. Ультразвуковое исследование и КТ брюшной полости: печень не увеличена, данных, указывающих на наличие метастазов, не получено, забрюшинные лимфатические узлы не увеличены. КТ грудной клетки: метастазов в легких не выявлено. Резервуарография: резервуаро-ректальный анастомоз без признаков рецидива и затека (рис. 2). Сфинктерометрия: отмечается анальная инконтиненция I степени.

Четырнадцатого мая 2018 г. пациентке выполнено закрытие илеостомы с формированием аппаратного анастомоза «бок в бок». Послеоперационный период протекал гладко. Проведена инфузионная, антибактериальная, антикоагулянтная терапия. Физиологические



отправления в норме. Выписана 17.05.2018 под наблюдение онколога по месту жительства.

В июне 2018 г. больной проведена оценка анальной инконтиненции по Кливлендской шкале недержания кала (шкале Векснера) (см. таблицу), общая сумма баллов составила 9. Пациентка полностью адаптирована к социальной жизни, с отличием окончила школу.

Синдром Тюрко является редким генетическим заболеванием. На сегодняшний день как в русской, так и в зарубежной литературе очень мало сообщений, посвященных данной проблеме. На наш взгляд, публикация данного клинического наблюдения и анализа литературы является актуальной.

Оценка анальной инконтиненции с использованием Кливлендской шкалы недержания кала (шкалы Векснера)
Assessment of anal incontinence using the Cleveland fecal incontinence scale (Wexner scale)

Контроль функции сфинктера прямой кишки Control of rectal sphincter function	Частота неконтролируемых выделений, балл Frequency of incontinence, score				
	Никогда Never	Редко Rarely	Иногда Sometimes	Часто Frequently	Постоянно Constantly
Твердый стул Solid stool	0 (+)	1	2	3	4
Жидкий стул Liquid stool	0	1	2	3 (+)	4
Газы Gas	0 (+)	1	2	3	4
Использование прокладок Wearing pad	0	1	2	3 (+)	4
Влияние на качество жизни Lifestyle altered	0	1	2	3 (+)	4

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

- Turcot J., Després J.P., St.-Pierre F. Malignant tumors of the central nervous system associated with familial polyposis of the colon: report of two cases. *Dis Colon Rectum* 1959;2(5):465–68. PMID: 13839882.
- Wimmer K., Kratz C.P. Constitutional mismatch repair-deficiency syndrome. *Haematologica* 2010;95(5):699–701. PMID: 20442441. DOI: 10.3324/haematol.2009.021626.
- Agostini M., Tibiletti M.G., Lucci-Cordisco E. Two PMS2 mutations in a Turcot syndrome family with small bowel cancers. *Am J Gastroenterol* 2005;100(8):1886–91. PMID: 16144131.
- Lavoine N., Colas C., Muleris M. et al. Constitutional mismatch repair deficiency syndrome: clinical description in a French cohort. *J Med Genet* 2015;52(11):770–8. PMID: 26318770. DOI: 10.1136/jmedgenet-2015-103299.
- Vasen H.F., Ghorbanoghli Z., Bourdeaut F. et al. Guidelines for surveillance of individuals with constitutional mismatch repair-deficiency proposed by the European Consortium “Care for CMMR-D” (C4CMMR-D). *J Med Genet* 2014;51(5):283–93. PMID: 24556086. DOI: 10.1136/jmedgenet-2013-102238.
- Wimmer K., Kratz C.P., Vasen H.F. et al. Diagnostic criteria for constitutional mismatch repair deficiency syndrome: suggestions of the European consortium “Care for CMMRD” (C4CMMRD). *J Med Genet* 2014;51(6):355–65. PMID: 24737826. DOI: 10.1136/jmedgenet-2014-102284.
- Sarin S., Bernath A. Turcot syndrome. *South Med J* 2008;101(12):1273–4. PMID: 19005436. DOI: 10.1097/SMJ.0b013e3181883853.
- Качанов Д.Ю., Абдуллаев Р.Т., Шаманская Т.В. и др. Генетические синдромы у детей со злокачественными новообразованиями. *Онкогематология* 2010;3:29–35. [Kachanov D.Yu., Abdullaev R.T., Shamanskaya T.V. et al. Genetic syndromes in children with malignant tumors. *Onkogematologiya* = *Oncohematology* 2010;3:29–35. (In Russ.).]
- Paraf F., Jothy S., van Meir E.G. Brain tumor-polyposis syndrome: two genetic diseases? *J Clin Oncol* 1997;15(7):2744–58. PMID: 9215849. DOI: 10.1200/JCO.1997.15.7.2744.

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

ORCID авторов / ORCID of authors

3.3. Мамедли / Z.Z. Mamedli: <https://orcid.org/0000-0002-9289-1247>

Информированное согласие. Родители пациентки подписали информированное согласие на публикацию ее данных.
Informed consent. There is given the parental informed consent to the publication of child's data.

Статья поступила: 03.09.2018. **Принята к публикации:** 02.10.2018.
Article received: 03.09.2018. **Accepted for publication:** 02.10.2018.

Резолюция экспертного совета по вопросам лечения пациентов с метастатическим колоректальным раком

Председатели:

д.м.н. Артамонова Е.В., ФГБУ «НМИЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, e-mail: artamonovae@mail.ru;
д.м.н. Болотина Л.В., МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, e-mail: lbolotina@yandex.ru.

Участники:

к.м.н. Космынин А.А., клиническая больница МЕДСИ на Пятницком шоссе;
к.м.н. Мамедли З.З., ФГБУ «НМИЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
д.м.н. Мешеряков А.А., ФГБУ «НМИЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
врач-онколог Тарасова А.В., ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер»;
проф. Тер-Ованесов М.Д., ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 40 ДЗМ»;
д.м.н. Трякин А.А., ФГБУ «НМИЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
д.м.н. Федянин М.Ю., ФГБУ «НМИЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Часть I. Роль мультидисциплинарного подхода в лечении пациентов с метастатическим колоректальным раком. Роль таргетной терапии в повышении резектабельности метастатических очагов

На сегодняшний день отмечается низкая пенетрация таргетных препаратов в лечение пациентов с метастатическим колоректальным раком (мКРР). Согласно опросу, проведенному в ряде регионов РФ, в 2013 г. доля больных, получивших терапию таргетными препаратами в 1-й линии, была крайне низка: в среднем бевацизумаб был назначен 14 % больных, анти-EGFR моноклональные антитела – 5 % больных. При этом в случае относительно достаточного финансирования можно довести долю больных, получающих моноклональные антитела, до 20–50 %, как это было достигнуто в ряде округов. В 2017 г. ситуация существенно улучшилась: частота назначения анти-EGFR антител в 1-й линии составила 27 % (по данным лишь 147 специалистов). Однако 17 % пациентов получают анти-EGFR антитела с режимом XELOX, что является ошибочным [1]. Отказ же от использования таргетной терапии в 1-й линии по тем или иным причинам является проблемой, так как существенным образом влияет на эффективность лечения (отмечаются более низкие показатели объективного ответа, глубины ответа, а также выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости).

В условиях отсутствия широкого использования таргетной терапии в лечении пациентов с мКРР отмечается и невысокое число резекций метастатических очагов в печени. Это также связано с нехваткой высококвалифицированных гепатохирургов и зачастую

отсутствием мультидисциплинарного подхода в лечении пациентов с мКРР. Так, согласно опросу 14 регионов РФ, в 2013 г. только 13 % больных мКРР была проведена операция по удалению метастазов в печени [1].

Развитие мультидисциплинарного подхода в лечении больных мКРР существенным образом может повысить медиану общей выживаемости пациентов (с 26,7 мес при отсутствии резекций метастатических очагов в печени до 65,3 мес в случае резекции метастазов в печени) [2]. Важно отметить, что резекцию метастазов в печени возможно проводить и после 2-й линии терапии, что так же улучшает долгосрочные результаты лечения, как и в случае оперативного вмешательства после 1-й линии терапии (медиана общей выживаемости после постановки диагноза КРР в данной группе – 58,6 мес) [3].

Медиана общей выживаемости значительно увеличилась за последние 25 лет, что связано с появлением таргетных препаратов, которые в сочетании с химиотерапией способны повысить объективный ответ и глубину ответа. Эффективность проводимого лекарственного лечения позволила проводить больше резекций метастазов в печени.

Изменились и показания к выполнению резекции метастазов в печени: на сегодняшний день нет ограничений по количеству и размерам метастазов, есть возможность проводить этапные резекции метастазов в печени и легких, а также моделировать размер остаточной паренхимы, удалять как синхронные, так и метасинхронные метастазы, выполнять резекцию сосудов с реконструкцией, появились данные об оправданности удаления пораженных лимфатических узлов (при условии отсутствия поражения чревных или

парааортальных лимфатических узлов). Стало допустимым при технической невозможности более радикального удаления проводить резекции с отступом от 1 мм, появились данные об оправданности даже резекций R1. Все это повысило число резектабельных больных на 10 % и увеличило медиану общей выживаемости в этой группе пациентов [4].

Была отмечена и роль мультидисциплинарной команды (МДК) в долгосрочных результатах лечения пациентов с мКРР: в случае работы МДК частота резекции метастазов в печени повышается до 33–60 % в сравнении с 13–16 % в случае принятия решения об операции одним клиническим онкологом [5–7]. Поэтому было предложено развивать МДК по лечению КРР, а также повышать профессиональный уровень гепатохирургов: так, в исследовании FIRE-3 на момент скрининга было зафиксировано 20 % резектабельных больных, но на момент наилучшего ответа на неоадьювантную терапию (в среднем через 3,5 мес) уже 53 % пациентов были оценены как резектабельные, однако хирургическую операцию по удалению метастазов в печени всем этим пациентам выполнить не удалось по ряду причин [8].

Также было принято единогласное решение о необходимости создания алгоритмов ведения пациентов с мКРР внутри МДК.

За основу выбора терапии 1-й линии берут клиническое состояние пациента, молекулярные биомаркеры, локализацию опухоли, а также цель лечения. Если целью терапии является объективный ответ (что актуально для пациентов с потенциально резектабельными метастазами, пациентов с симптомным течением заболевания, быстрым прогрессированием или же большим объемом опухоли), предпочтительным вариантом лечения для больных с «диким» типом гена *RAS* вне зависимости от локализации опухоли является следующая схема: химиотерапевтический дуплет (FOLFOX/FOLFIRI) с препаратом анти-EGFR антител. Так, в исследовании FIRE-3 в группе больных, пролеченных по схеме FOLFIRI + цетуксимаб, по данным компьютерной томографии независимой лаборатории объективного ответа удалось добиться у 72 % пациентов с «диким» типом гена *RAS*, и практически в 2 раза уменьшить размер опухоли [9]. Если же у больного мКРР нет серьезных сопутствующих заболеваний, и он сможет перенести режим FOLFOXIRI, опция химиотерапевтического триплета совместно с препаратом анти-EGFR антител также может быть использована. Важно подчеркнуть, что в послеоперационной терапии анти-EGFR антитела не рекомендованы, что также отражено в Национальных клинических рекомендациях Министерства здравоохранения.

В РФ зарегистрированы 2 препарата анти-EGFR антител — цетуксимаб (IgG1) и панитумумаб (IgG2), которые различаются прежде всего по механизму действия, а также по профилю безопасности. По данным

метаанализа F. Petrelli и соавт. (2018) цетуксимаб отличался менее выраженной кожной токсичностью III–IV степени в сравнении с панитумумабом (отношение рисков 0,62; 95 % доверительный интервал 0,53–0,62; $p < 0,001$) [10]. Однако эти данные не подтверждены в исследовании ASPCCCT, в котором проводилось сравнение препаратов панитумумаб и цетуксимаб в монотерапии после неудачи предыдущих схем лечения [11].

Часть II. Стратегия поддерживающей терапии и возврата к таргетным агентам

Стратегия продолжения применения анти-EGFR агентов со сменой химиотерапевтической схемы не рассмотрена в Национальных клинических рекомендациях Минздрава РФ и требует наличия более весомой доказательной базы. Стратегия же возврата к цетуксимабу после анти-EGFR «каникул» оправдана: в случае решения о назначении данного таргетного препарата не рекомендовано проведение повторной биопсии всем пациентам в рутинной практике с целью определения *RAS*-статуса. Такой подход может быть рассмотрен лишь в отдельных клинических случаях. Также не рекомендовано определять *RAS*-статус пациентам с I–II стадией заболевания, что не имеет практического значения, так как таргетные препараты зарегистрированы только для лечения мКРР.

В случае отсутствия таргетных препаратов в 1-й линии терапии у пациентов с мКРР, во 2-й линии необходимо выбрать лекарственную опцию, исходя из поставленных целей лечения. В случае необходимости достижения объективного ответа целесообразно отдать предпочтение анти-EGFR препаратам вне зависимости от локализации опухоли. Важно также подчеркнуть, что совместное применение комбинации химиотерапии и анти-EGFR моноклональных антител в 1-й линии демонстрирует наилучшие долгосрочные результаты при левосторонней локализации первичной опухоли и при «диком» типе генов *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, если целью терапии является увеличение общей выживаемости.

Стратегия поддерживающей терапии целесообразна и должна содержать как химиотерапевтический компонент (5-фторурацил ± лейковорин), так и анти-EGFR агент. Такой подход позволяет достичь высокой эффективности и снизить токсичность.

Экспертное сообщество также сошлось во мнении о том, что применение цетуксимаба в режиме 500 мг/м² поверхности тела 1 раз в 2 недели может быть рекомендовано больным без потери эффективности или же увеличения токсичности и равнозначно применению дозы 250 мг/м² 1 раз в неделю. Режим 500 мг/м² 1 раз в 2 недели рекомендован к использованию клиническими рекомендациями NCCN 2018 [12]. Эксперты единогласно рекомендовали включение данного режима в инструкцию по препарату цетуксимаб, действующую на территории РФ.

Председатели:



Артамонова Елена Владимировна

Д.м.н., заведующая отделением химиотерапии
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России (Москва)



Болотина Лариса Владимировна

Д.м.н., член ESMO, ASCO, заведующая отделением
химиотерапии МНИОИ им. П.А. Герцена — филиала
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
(Москва)

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Федянин М.Ю., Алиева Ш.А., Владимирова Л.Ю. и др. Качество оказания противоопухолевого лечения в популяции больных метастатическим раком толстой кишки в рутинной клинической практике. Злокачественные опухоли 2017;7(3 спецвыпуск 1):4–11. [Fedyanin M.Yu., Alieva Sh.A., Vladimirova L.Yu. et al. Quality of treatment for metastatic colon cancer in routine clinical practice. Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumors 2017;7(3 special issue 1):4–11. (In Russ.)].
2. Kopetz S., Chang G.J., Overman M.J. et al. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. J Clin Oncol 2009;27(22):3677–83. PMID: 19470929. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.5278.
3. Adam R., Yi B., Innominato P.F. et al. Resection of colorectal liver metastases after second-line chemotherapy: is it worthwhile? A LiverMetSurvey analysis of 6415 patients. Eur J Cancer 2017;78:7–15. PMID: 28407529. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.03.009.
4. Adam R., ASCO 2012, abstract 3521.
5. Garufi C., Torsello A., Tumolo S. et al. Cetuximab plus chronomodulated irinotecan, 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin as neoadjuvant chemotherapy in colorectal liver metastases: POCHER trial. Br J Cancer 2010;103(10):1542–7. PMID: 20959822. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605940.
6. Folprecht G. et al. EMCC 2011, abstract 6009.
7. Köhne C.-H. et al. ASCO 2011, abstract 3576.
8. Modest D.P., Denecke T., Pratschke J. et al. Surgical treatment options following chemotherapy plus cetuximab or bevacizumab in metastatic colorectal cancer: central evaluation of FIRE-3. Eur J Cancer 2018;88:77–86. PMID: 29195117. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.10.028.
9. Stintzing S., Modest D.P., Rossius L. et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer (FIRE-3): A post-hoc analysis of tumour dynamics in the final RAS wild-type subgroup of this randomised open-label phase 3 trial. Lancet Oncol 2016;17(10):1426–34. PMID: 27575024. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30269-8.
10. Petrelli F., Ardito R., Ghidini A. et al. Different toxicity of cetuximab and panitumumab in metastatic colorectal cancer treatment: a systematic review and meta-analysis. Oncology 2018;94(4):191–9. PMID: 29393280. DOI: 10.1159/000486338.
11. Price T., Kim T.W., Li J. et al. Final results and outcomes by prior bevacizumab exposure, skin toxicity, and hypomagnesaemia from ASPCCCT: Randomized phase 3 non-inferiority study of panitumumab versus cetuximab in chemo-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. Eur J Cancer 2016;68:51–9. PMID: 27716478. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.08.010.
12. NCCN Guidelines v. 3, 2018. Colon cancer.

Информация для авторов

При направлении статьи в редакцию журнала «Онкологическая колопроктология» авторам необходимо руководствоваться следующими правилами:

1. Общие правила

Статья в обязательном порядке должна сопровождаться официальным решением 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, а также их ORCID (при наличии),
- полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа,
- адрес учреждения (учреждений) 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 форматах doc, docx, rtf.

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

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

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

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. 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 источники литературы 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,
- цель,
- материалы и методы,
- результаты,
- обсуждение,
- заключение (выводы),
- вклад всех авторов в работу,
- конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),
- информированное согласие пациентов (для статей с авторскими исследованиями и описаниями клинических случаев),

– при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.),

– благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

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 форматах TIFF, JPG, CMYK с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).

Рисунки, графики, схемы, диаграммы должны быть редактируемыми, выполненными средствами Microsoft Office Excel или Office Word.

Все рисунки должны быть пронумерованы и снабжены 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, компьютерная томография (КТ)).

9. Список литературы

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

Все источники должны быть пронумерованы, нумерация осуществляется строго по порядку цитирования в тексте статьи, не в алфавитном порядке. Все ссылки на источники литературы в тексте статьи обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках начиная с 1 (например, [5]). **Количество цитируемых работ:** в оригинальных статьях – не более 20–25, в обзорах литературы – не более 60.

Ссылки должны даваться на первоисточники, цитирование одного автора по работе другого недопустимо.

Включение в список литературы тезисов возможно исключительно при ссылке на иностранные (англоязычные) источники.

Ссылки на диссертации и авторефераты, неопубликованные работы, а также на данные, полученные из неофициальных интернет-источников, не допускаются.

Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или «et al.» в английском в тексте). Авторы цитируемых источников должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике.

При ссылке на **статьи из журналов** после авторов указывают название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, страницы, PMID и DOI статьи (при наличии). При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания, число страниц.

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» с обязательным указанием названия журнала.

Полная версия требований представлена на сайте журнала.