

Онкологическая КОЛОПРОКТОЛОГИЯ

Ежеквартальный научно-практический рецензируемый журнал

Colorectal
ONCOLOGY

*Скрининг рака толстой кишки:
достижения и перспективы*

*Внедрение лапароскопических
технологий в хирургию
колоректального рака
на примере регионального
онкологического центра*

*Лечение больного раком прямой
кишки с вращением в мочевой
пузырь, паратуморальным
абсцессом, опухолевым свищом
передней брюшной стенки*

4
ТОМ 8
2018

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 России 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» входит в перечень ведущих рецензируемых научных периодических изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук.

Журнал включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор, зарегистрирован в CrossRef, статьи индексируются с помощью идентификатора цифрового объекта (DOI). Электронная версия журнала представлена в ведущих российских и мировых электронных библиотеках, в том числе в 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.

4 ^{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
или на e-mail: info@oncoproct.ru

Редактор А.В. Лукина
Координатор В.Е. Бугаёв
Корректор М.А. Андросова

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.
№ 4. 1–68

© 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

Агдуллин 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 Бадма 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» Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)

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

Деньгина Наталья Владимировна, к.м.н., заведующая отделением лучевой терапии ГУЗ «Ульяновский областной клинический онкологический диспансер», доцент кафедры лучевой диагностики и онкологии ФГБОУ 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 энергии — 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)
Гопадзе 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)

Наврұзов Саримбек Наврұзович, д.м.н., профессор кафедры онкологии и радиологии Ташкентского института усовершенствования врачей, член Международной ассоциации хирургов, гастроэнтерологов и онкологов (IASGO), Ассоциации колоректальных хирургов стран АСЕАН, Европейского общества медицинской онкологии (ESMO), Американского общества клинической онкологии (ASCO), Европейской онкологической организации (ECCO) (Ташкент, Республика Узбекистан)

Парваиз 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 list of leading peer-reviewed scientific periodicals recommended to publish the basic research results of candidate's and doctor's theses.

The journal is included in the Scientific Electronic Library and the Russian Science Citation Index (RSCI) and has an impact factor; it is registered in the CrossRef, its papers are indexed with the digital object identifier (DOI). The journal's electronic version is 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

4 VOL. 8
'18

Editorial Office:
Research Institute of Carcinogenesis,
Floor 3, Build. 15, 24 Kashirskoe 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 M.A. Androsova
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.4. 1-68

© 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)

Navruzov Sarimbek N., MD, PhD, Professor of Department of Oncology and Radiology, Tashkent Institute of Advanced Medical Education, Member of the International Association of Surgeons, Gastroenterologists and Oncologists (IASGO), ASEAN Society of Colorectal Surgeons, European Society for Medical Oncology (ESMO), American Society of Clinical Oncology (ASCO), European Cancer Organization (ECCO) (Tashkent, Republic of Uzbekistan)

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

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

Khatkov Igor E., MD, PhD, Director of Moscow Research and Clinical Center, Moscow Healthcare Department; Head of the Department of Faculty Surgery No. 2 at A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia; Board Member of the Russian Society of Endoscopic Surgeons; Member of the Association of Hepatologists Surgeons of Russia; Member of the European Association of Endoscopic Surgeons (EAES), the European Society of Surgical Oncology (ESSO), 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>Е.А. Полянская, М.Ю. Федянин, А.А. Трякин, С.А. Тюляндин</i> Скрининг рака толстой кишки: достижения и перспективы	11
<i>Л.Е. Комарова, Ю.А. Барсуков</i> Эпидемиология и статистика рака анального канала (обзор литературы)	30
<i>М.В. Забелин, С.С. Гордеев, С.О. Кочкина, А.А. Костин, А.А. Феденко, Л.О. Петров, Е.В. Гамеева</i> Новые препараты в лечении метастатического колоректального рака: обзор литературы	34

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

<i>В.А. Алиев, Ю.А. Барсуков, З.З. Мамедли, В.В. Макарова, Д.В. Кузьмичев, А.В. Николаев, И.Ш. Татаев, Н.А. Доброва, Р.И. Тамразов, Х.Э. Джумабаев</i> Комплексное лечение больных раком прямой кишки с синхронными отдаленными метастазами.	47
<i>В.М. Унгуриян, А.И. Бабич, Ю.А. Побединцева, В.А. Кудлачев, Е.А. Круглов</i> Внедрение лапароскопических технологий в хирургию колоректального рака на примере регионального онкологического центра.	60

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

<i>В.А. Иванов, С.С. Гордеев, С.И. Ткачев, А.Г. Перовощиков</i> Лечение больного раком прямой кишки с вращением в мочевого пузыря, паратуморальным абсцессом, опухолевым свищем передней брюшной стенки (клинический случай).	65
--	----

Contents

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

LITERATURE REVIEW

<i>E.A. Polyanskaya, M.Yu. Fedyanin, A.A. Tryakin, S.A. Tjulandin</i> Colorectal cancer, screening: achievements и opportunities	11
<i>L.E. Komarova, Yu.A. Barsukov</i> Epidemiology and statistics of anal cancer (literature review).	30
<i>M.V. Zabelin, S.S. Gordeev, S.O. Kochkina, A.A. Kostin, A.A. Fedenko, L.O. Petrov, E.V. Gameeva</i> New therapeutic agents for metastatic colorectal cancer: literature review.	34

ORIGINAL REPORT

<i>V.A. Aliev, Yu.A. Barsukov, Z.Z. Mamedli, V.V. Makarova, D.V. Kuzmichev, A.V. Nikolaev, I.Sh. Tataev, N.A. Dobrova, R.I. Tamrazov, Kh.E. Dzhumabaev</i> Comprehensive treatment of rectal cancer patients with synchronous distant metastases	47
<i>V.M. Unguryan, A.I. Babich, Yu.A. Pobedintseva, V.A. Kudlachev, E.A. Kruglov</i> Implementation of laparoscopic approach in colorectal cancer surgery – a single center’s experience	60

CASE REPORT

<i>V.A. Ivanov, S.S. Gordeev, S.I. Tkachev, A.G. Perevoshchikov</i> Successful treatment of rectal cancer complicated by bladder invasion, peritumorally abscess, and a fistula in the anterior abdominal wall (case report)	65
---	----

От редакции

Многоуважаемые коллеги!

Этот номер «Онкологической колопроктологии» выходит в самом преддверии новогодних праздников. Это традиционное время подведения итогов, в том числе ряда научных исследований, часть из которых мы рады представить на страницах нашего журнала.

В работе коллектива авторов из Костромского онкологического диспансера представлены интересные данные о кривой обучения лапароскопической колоректальной хирургии. Использование малоинвазивных технологий в нашей области — одно из важных требований современной медицины. Деление опытом внедрения этих методик с учетом особенностей национальной системы здравоохранения может значительно помочь коллегам, которые рассматривают использование лапароскопической техники в своих отделениях.

Представленное в этом выпуске клиническое наблюдение предваряет публикацию более крупной работы, в которой будет объединен опыт нескольких клиник по лечению больных раком прямой кишки, осложненным формированием свищей и абсцессов. С одним из наиболее ярких примеров, демонстрирующих возможность полноценного проведения комбинированного лечения, вы сможете ознакомиться уже в этом номере.

Традиционно качественный обзор литературы представлен коллективом авторов отделения клинической фармакологии и химиотерапии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. На этот раз обзор посвящен вопросам скрининга колоректального рака, что особенно актуально в свете активного обсуждения данной проблемы в отечественном здравоохранении.

Мы поздравляем всех наших читателей и коллег с наступающими новогодними праздниками. В 2019 г. планируется много значимых научных событий. Российское общество специалистов по колоректальному раку планирует провести ряд мастер-классов в различных регионах России, планируется инициация нескольких многоцентровых исследований. Проведенную 30 ноября конференцию «Колоректальный рак. Итоги и перспективы», учитывая большой интерес со стороны участников, решено сделать ежегодной. В первом же номере «Онкологической колопроктологии» за 2019 г. будут опубликованы результаты давно ожидаемого рандомизированного исследования, проведенного группой авторов из г. Минска под руководством профессора В.Т. Кохнюка и посвященного вопросам выбора оптимальной тактики предоперационного лечения у больных раком прямой кишки с низкой локализацией опухоли. Мы планируем полноценно освещать все события и значимые научные исследования, которыми обещает быть богат будущий год.

*Искренне Ваша,
редакционная коллегия*

Скрининг рака толстой кишки: достижения и перспективы

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

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

Контакты: Михаил Юрьевич Федянин fedianinmu@mail.ru

На данный момент не существует единой общепринятой скрининговой программы колоректального рака. При этом есть целый ряд скрининговых методов, значительно различающихся между собой как технологией проведения и стоимостью, так и объектом исследования. Целью данного обзора являются анализ состояния скрининга рака толстой кишки в нашей стране и за рубежом, оценка эффективности уже зарегистрированных методов и рассмотрение путей совершенствования скрининговых методик.

Ключевые слова: колоректальный рак, скрининг, колоноскопия, анализ кала на скрытую кровь

Для цитирования: Полянская Е.А., Федянин М.Ю., Трякин А.А., Тюляндин С.А. Скрининг рака толстой кишки: достижения и перспективы. Онкологическая колопроктология 2018;8(4):11–29.

DOI: 10.17650/2220-3478-2018-8-4-11-29

Colorectal cancer, screening: achievements and opportunities

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

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

Today there is no unified colorectal cancer screening program. The whole number of different screening tests exists, which significantly differs from each other as a methodology and cost, as the object of study. The purpose of this review is the analysis of colorectal cancer screening in our country and also abroad, evaluation of the effectiveness of the registered methods, and the search of the ways of improvement of the screening methods.

Key words: colorectal cancer, screening, colonoscopy, fecal occult blood test

For citation: Polyanskaya E.A., Fedyanin M.Yu., Tryakin A.A., Tjulandin S.A. Colorectal cancer, screening: achievements and opportunities. *Onkologicheskaya Koloproktologiya = Colorectal Oncology* 2018;8(4):11–29.

Введение

По данным мировой статистики рак толстой кишки (колоректальный рак, КРР) занимает 4-е место по заболеваемости и 2-е — по смертности от злокачественных новообразований. По сведениям за 2018 г., в мире было диагностировано 1,8 млн новых случаев данной патологии (10,2 % от всех злокачественных опухолей, за исключением немеланомных опухолей кожи), а погибло ориентировочно 881 тыс. пациентов (9,2 % от всех злокачественных опухолей, за исключением немеланомных опухолей кожи) [1].

В большинстве случаев КРР развивается из аденоматозных полипов, малигнизация которых происходит в среднем в течение 5–10 лет. Удаление полипов до момента их малигнизации позволяет осуществлять профилактику развития злокачественных опухолей толстой кишки, т. е. речь идет о первичной профилактике КРР. К сожалению, симптомы КРР чаще возникают уже на распространенных стадиях заболевания.

Следовательно, только профилактические осмотры или скрининг населения позволяют своевременно (на ранних стадиях) выявить опухоль толстого кишечника. Успех скрининговых мероприятий основывается на наличии «окна», во время которого возможно обнаружить патологию до развития клинических проявлений (и потенциально излечить), а также на значительной распространенности данного заболевания.

Скрининг КРР является редким в онкологии примером, позволяющим снизить не только летальность, но и заболеваемость. Оценка тенденций заболеваемости и смертности позволила выявить снижение данных параметров в более развитых странах (США и Японии) за счет внедрения программ скрининга и раннего обнаружения КРР, реализуемых с 1990-х годов [1]. В настоящее время скрининговые программы приняты и широко используются различными обществами [2–11].

Нужно понимать, что скрининг КРР — многоэтапный процесс, и существует целый ряд скрининговых

исследований, значительно различающихся между собой как методикой проведения и стоимостью, так и объектом исследования. Стоит также отметить, что эффективность скрининга не в последнюю очередь зависит от предпочтений пациента, обусловленных такими факторами, как точность, частота исследований и инвазивность.

Для решения вопроса о скрининге КРР требуется поиск оптимального метода тестирования.

Существуют 2 варианта скрининга КРР: инвазивный и неинвазивный. К инвазивным методам относится «золотой стандарт» — оптическая колоноскопия, а также другие инструментальные исследования, такие как сигмоскопия, компьютерная томография кишечника (КТ-колонография, или виртуальная колоноскопия), капсульная колоноскопия. К неинвазивным методам относятся анализы кала (анализ кала на скрытую кровь (fecal occult blood test, FOBT): бензидиновый, гваяковый, или гемокульт-тест (gFOBT), и иммунохимический (fecal immunochemical test, FIT), ДНК-тест стула (с FIT)), крови (ДНК-тест крови).

Цель данного обзора — анализ скрининга КРР в нашей стране и за рубежом, оценка эффективности уже зарегистрированных методов, рассмотрение путей совершенствования скрининга КРР.

Инвазивные методы скрининга колоректального рака

Фиброколоноскопия (ФКС), или оптическая колоноскопия, признана «золотым стандартом» для скрининга КРР. Несомненными преимуществами использования колоноскопии является возможность исследования толстой и прямой кишок на всем их протяжении, одномоментное выполнение диагностической биопсии новообразования и полипэктомии. Метод обладает высокой скрининговой эффективностью. При суммарном определении всех новообразований чувствительность и специфичность составляют 95 и 90 % соответственно [12], для обнаружения КРР показатели еще выше: чувствительность — 97 %, специфичность — 98 %; метод также продемонстрировал чувствительность около 90 % к аденомам диаметром не менее 1 см [13].

Уровень скринингового участия населения является важным фактором в анализе чувствительности метода. Хотя колоноскопия и связана с более низким уровнем участия (отношение рисков (ОР) 0,67; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,56–0,80; I^2 99 %), ее высокая точность по сравнению с фекальными тестами свела к минимуму влияние коэффициента участия на определение частоты выявления новообразований в условиях скрининга [14].

J.J. Telford и соавт. при помощи вероятностного моделирования показали, что применение колоноскопии 1 раз в 10 лет дает наибольшее сокращение заболеваемости КРР и снижение смертности от КРР по сравнению с ежегодным скринингом с применением

FIT или низко чувствительного gFOBT (снижение заболеваемости КРР на 81, 65 и 44 %, снижение смертности от КРР — на 83, 74 и 55 % соответственно в сравнении с отсутствием скрининга) [15].

Несмотря на все преимущества колоноскопии, метод имеет и ряд серьезных недостатков: помимо высокой стоимости, необходимости предварительной подготовки кишечника скрининговая и последующие колоноскопии сопряжены с возникновением дополнительных рисков для здоровья пациента, связанных как с самой процедурой исследования, так и с необходимостью седации. По данным проведенного G.S. Cooreg и соавт. анализа 165 527 процедур, выполненных у 100 359 пациентов (включая 35 128 (21,2 %) процедур, выполненных с использованием общей анестезии), осложнения имели место в 284 (0,17 %) случаях. При этом большинство осложнений были связаны с анестезиологическим пособием (в процедурах, выполненных с анестезиологической поддержкой, — 0,22 % (95 % ДИ 0,18–0,27) против 0,16 % (95 % ДИ 0,14–0,18) в группе без анестезии ($p < 0,001$)) [16]. Аспирация как осложнение процедуры наблюдалась с частотой 10,4 случая на 10 000 (0,14 %, 95 % ДИ 0,11–0,18 с анестезией против 0,10 %, ДИ 0,08–0,12 без нее, $p = 0,02$). Среди наиболее частых осложнений следует отметить риск развития перфорации стенки кишки в ходе полипэктомии и баллонной дилатации (0,61 на 1000 процедур) [16], по данным же метаанализа, выполненного D. Fitzpatrick-Lewis и соавт., перфорация кишки наблюдалась с частотой 0,41–0,53 случая на 1000 первичных скрининговых колоноскопий и 0,061–1,04 — при последующих процедурах [17]. Кровотечения незначительного объема развивались с частотой 0,84–2,68 случая на 1000 процедур, кровотечения, требовавшие госпитализации, — 1,08 на 1000 [17]. Реже встречаются термический ожог стенки, перитонит, пневмомедиастинум, пневмоторакс, подкожная эмфизема, наличие газа в воротной вене печени, травматический разрыв селезенки (0,72 на 10 000) [16]. У 5–10 % пациентов также не удается провести обследования до конца из-за болевого синдрома во время исследования, спазма кишки, стенозирующих образований [16]. Применение колоноскопии ограничивает и негативное отношение пациентов к данной процедуре.

Хотя оптическая колоноскопия и является «золотым стандартом» в выявлении опухолей толстой кишки, маловероятно повсеместное введение данной процедуры как скринингового метода. В связи с этим требуется поиск высокочувствительного и при этом недорогого и неинвазивного метода тестирования, который позволит более селективно выполнять колоноскопию (табл. 1).

Сигмоскопия — это эндоскопический метод, позволяющий обследовать внутреннюю поверхность толстой кишки на расстоянии до 60 см от анального

Таблица 1. Сравнение мировых рекомендаций по скринингу колоректального рака
Table 1. Summarized recommendations for colorectal cancer screening

Параметр Parameter	Локализация Localization									
	Российская Федерация Russian Federation	Европа Europe	Германия Germany	Канада Canada	США USA			Юго-Восточная Азия Southeast Asia	Китай China	
Общество, принявшее рекомендации Association that has developed recommendations	Министерство здравоохранения РФ [2] Ministry of Health of the Russian Federation [2]	ESMO (European Society for Medical Oncology) [3]	GGPO (German Guideline Program in Oncology) [4]	CTFPHC (Canadian Task Force on Preventive Health Care) [5]	NCCN (National Comprehensive Cancer Network) [6]	USPSTF (US Preventive Services Task Force) [7]	ACS CRC (American Cancer Society Colorectal Cancer Screening Guidelines) [8]	USMSTF (US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer) [9]	Asia Pacific Consensus Recommendations [10]	Chinese Society of Gastroenterology [11]
	Год публикации Year	2013	2014	2016	2017	2016	2018	2017	2015	2014
Возраст пациентов Patient age	49–73 года 49–73 years	50–74 года 50–74 years	С 50 лет ≥50 years	50–59 лет, 60–74 года (предпочтительный возраст скрининга) 50–59 years, 60–74 years (preferable age for screening)	50–75 лет 50–75 years	50–75 лет 50–75 years	45–75 лет (76–85) 45–75 years (76–85)	50–75 лет (старше 75); 45 лет – для афроамериканцев 50–75 years (over 75 years); 45 for African Americans	50–75 лет 50–75 years	50–74 года 50–74 years
Высокочувствительный gFOBT Highly sensitive guaiac-based fecal occult blood test (gFOBT)	НР NR	+ (1 раз в 2 года) + (once every 2 years)	+ (ежегодно) + (annually)	+ (1 раз в 2 года) + (once every 2 years)	+ (ежегодно) + (annually)	+ (ежегодно) + (annually)	+ (ежегодно) + (annually)	НР NR	НР NR	+ (1 раз в 3 года) + (once every 3 years)
Фекальный иммунохимический тест (FIT) Fecal immunochemical test (FIT)	+ (1 раз в 2 года) + (once every 2 years)	+ (1 раз в 2 года) + (once every 2 years)	НР NR	+ (1 раз в 2 года) + (once every 2 years)	+ (ежегодно) + (annually)	+ (ежегодно) + (annually)	+ (ежегодно) + (annually)	+++ (ежегодно) +++ (annually)	++ (интервал не указан) ++ (frequency not specified)	+ (1 раз в 3 года) + (once every 3 years)
Колоноскопия Colonoscopy	НР (по направлению хирурга) NR (referred by a surgeon)	+ (1 раз в 10–20 лет) + (once every 10–20 years)	++ (предпочтительно) ++ (preferably)	НР NR	+ (1 раз в 10 лет) + (once every 10 years)	+ (1 раз в 10 лет) + (once every 10 years)	+ (1 раз в 10 лет) + (once every 10 years)	+++ (1 раз в 10 лет) +++ (once every 10 years)	+ (интервал не указан) + (frequency not specified)	НР (в случаях положительных тестов на скрытую кровь) NR (for patients with a positive fecal occult blood test)

Параметр Parameter	Локализация Localization								
	Российская Федерация Russian Federation	Европа Europe	Германия Germany	Канада Canada	США USA			Юго-Восточ- ная Азия Southeast Asia	Китай China
Сигмоскопия Sigmoidoscopy	1 раз в 2 года при поло- жительном анализе кала на скры- тую кровь (или в группе высокого риска) Once every 2 years in patients with a positive fecal occult blood test (or in high-risk patients)	+ (1 раз в 10—20 лет) + (once every 10—20 years)	+ (1 раз в 5 лет) + (once every 5 years)	+ (1 раз в 10 лет) + (once every 10 years)	+ (1 раз в 5 лет) + (once every 5 years)	+ (1 раз в 5 лет) + (once every 5 years)	++ (1 раз в 5 лет) ++ (once every 5 years)	++ (интервал не указан) ++ (frequency not specified)	НР (в случае положитель- ных тестов на скрытую кровь при от- казе от коло- носкопии) NR (for patients with a positive fecal occult blood test in case of failure of colonoscopy)
Сигмоскопия + FIT Sigmoidoscopy + FIT	—	НР NR	—	—	+ (1 раз в 10 лет + FIT ежегодно) + (once every 10 years + FIT annually)	НР NR	—	—	—
Сигмоскопия + FOBT Sигмоскопия + FOBT	—	—	+	—	—	—	—	—	—
ДНК-тест стула (с FIT) Fecal DNA test (with FIT)	—	НР NR	НР NR	—	+ (1 раз в 3 года) + (once every 3 years)	+ (1 раз в 3 года) + (once every 3 years)	++ (1 раз в 3 года) ++ (once every 3 years)	—	—
ДНК-тест крови Blood DNA test	—	НР NR	—	—	+* NR	НР NR	НР NR	—	—
КТ-колонография CT-colonography	НР NR	НР NR	НР NR	—	+	+ (1 раз в 5 лет) + (once every 5 years)	++	—	—
Капсульная коло- носкопия Video capsule endoscopy	—	—	НР NR	—	—	—	+ (1 раз в 5 лет) + (once every 5 years)	—	—

Примечание. + рекомендовано; +++ приоритетность рекомендаций (если указана в рекомендациях); НР – не рекомендовано; – не описано в рекомендациях; *для скрининга лиц, отказавшихся от других методов исследования, не изучена необходимая частота проведения исследования.

Note. + recommended; +++ strongly recommended (when specified); NR – not recommended; – no information; *required frequency of testing was not evaluated in individuals that refused other diagnostic methods.

отверстия, а также удалить обнаруженные полипы или получить образец для гистологического исследования. Считается, что исследование прямой и левой половины толстой кишки позволяет выявить >80 % пациентов с КРР [12]. Исследование требует меньшего времени, чем стандартная колоноскопия, подготовка к исследованию также более простая и быстрая, не требуется седация пациента.

Важно отметить, что сигмоскопия позволяет обследовать только треть толстого кишечника, при этом правые отделы остаются необследованными, поэтому при высокой специфичности (98–100 %) чувствительность метода в отношении всей толстой кишки, по данным разных авторов, составляет чуть больше 50 %, находясь в интервале от 35 до 70 % [7].

Как показал метаанализ D. Fitzpatrick-Lewis и соавт., данный метод привел к снижению смертности от КРР на 26 % (ОР 0,74; 95 % ДИ 0,67–0,83) (в течение периода наблюдения) и к снижению заболеваемости КРР поздней стадии на 27 %, но не оказал существенного влияния на смертность от всех причин по сравнению с контролем [17]. В исследовании PLCO (The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial) сигмоскопия снизила заболеваемость КРР с локализацией в дистальных отделах толстой кишки на 50 % по сравнению с контрольной группой [18].

С. Hassan и соавт. в систематическом обзоре, несмотря на более низкий уровень участия населения (ОР 0,78; 95 % ДИ 0,59–1,04; I^2 99 %), отмечают не только высокую эффективность сигмоскопии в профилактике КРР, но и значительное ее превосходство по сравнению с gFOBT/FIT при обнаружении инвазивных форм рака (PP-анализ: ОР 3,96; 95 % ДИ 2,86–5,49; I^2 62 %; ITT-анализ: ОР 3,2; 95 % ДИ 1,97–5,19; I^2 82 %) [14]. Интересно отметить, что добавление к гибкой сигмоскопии теста на скрытую кровь (FIT-теста) не дает статистически значимых преимуществ в обнаружении новообразований по сравнению с колоноскопией ($n = 1292$) [18].

В исследовании, выполненном О. Holme и соавт., 98 678 человек были рандомизированы в группу скрининга методом сигмоскопии с добавлением FIT (однократно) или без него ($n = 20 552$) или в группу отсутствия скрининга КРР ($n = 78 126$). Авторы отметили, что добавление FIT к сигмоскопии снижает заболеваемость и смертность среди мужчин, но не среди женщин. При медиане наблюдения 14,8 года заболеваемость у женщин составила 1,86 % в группе скрининга и 2,05 % в группе контроля, у мужчин – 1,72 и 2,50 % соответственно. При этом риск смерти у женщин в группе скрининга составил 0,6 % против 0,59 % в группе контроля, у мужчин – 0,49 % против 0,81 % [19].

Несмотря на высокую эффективность даже в сравнении с колоноскопией, метод не позволяет выявить опухоли всех локализаций и является инвазивным, что часто становится причиной отказа от процедуры.

Ирригоскопия с двойным контрастированием является первым лучевым методом диагностики патологии ободочной кишки. Метод инвазивный и требует предварительной подготовки кишечника. Будучи значительно дешевле, он, как и колоноскопия, позволяет исследовать всю толстую и прямую кишку [12]. Однако чувствительность ирригоскопии с двойным контрастированием невысока и составляет всего 48 % при специфичности 90 % в выявлении полипов размером от 10 мм и 35 % для полипов размером 6–9 мм, что уступает колоноскопии [20]. Метод не позволяет выявить ранние стадии и плоские формы КРР, а также образования размером <5 мм. Доля ложноположительных результатов увеличивается за счет артефактов исследования, определяемых как полипы.

Капсульная эндоскопия – это новая минимально инвазивная эндоскопическая методика, основанная на использовании специальных капсул, оснащенных фотокамерой, запасом аккумулятора, достаточным для прохождения всего кишечника и подсветкой для создания снимков. Камера капсулы снимает до 2 изображений в секунду, записывая информацию на цифровой носитель, что позволяет пересматривать полученные изображения любое количество раз. Из кишечника капсула выходит естественным путем, размеры ее не доставляют неудобства пациенту. Все капсулы являются одноразовыми. На данный момент в производство запущены 2 поколения капсул.

По результатам исследования капсул 1-го поколения, проведенного в 2009 г. A. van Gossum и соавт. в группе пациентов с высоким риском КРР ($n = 328$), чувствительность и специфичность в обнаружении полипов размером >6 мм составили 64 и 79 % соответственно, что существенно уступало показателям стандартной колоноскопии [21].

В том же году R. Eliakim и соавт. провели испытания капсул 2-го поколения ($n = 104$), при этом показатели чувствительности и специфичности метода превысили результаты для капсул 1-го поколения и составили 89 и 76 % соответственно для выявления полипов размером >6 мм, 88 % (95 % ДИ 56–98) и 89 % (95 % ДИ 86–90) – для полипов размером >10 мм [22]. Авторы пришли к выводу, что метод является безопасным и эффективным для выявления новообразований толстой кишки.

Эти данные позволяют говорить о возможности применения капсул 2-го поколения для выявления новообразований толстой кишки в случаях не до конца выполненной колоноскопии или отказа пациентов от стандартной эндоскопии, учитывая хорошую диагностическую чувствительность и умеренную специфичность капсулы.

В 2014 г. капсульная колоноскопия была одобрена Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and

Drug Administration, FDA) в качестве диагностического, но не скринингового метода. Дополнительным ограничением в использовании капсульной эндоскопии для скрининга является ее высокая стоимость.

Неинвазивные методы скрининга колоректального рака

Анализ кала на скрытую кровь. Самым доступным и широко распространенным методом выявления КРР является FOBT. Существует 2 принципиально отличных друг от друга варианта FOBT: gFOBT и FIT. Оба варианта основываются на допущении, что новообразования в толстой кишке вызывают хотя бы минимальное кровотечение. Однако не все опухоли данной локализации характеризуются кровотечением; это справедливо в отношении злокачественных новообразований, но не аденом. Кровотечение из небольших по размеру аденом (<1 см) редко выходит за пределы нормы для здорового человека. По данным S.L. Goede и соавт., 74 % аденом большого размера (≥10 мм) не сопровождаются кровотечением и поэтому не поддаются обнаружению посредством FOBT [23]. Таким образом, применение FOBT в большей степени определяет уже сформированную злокачественную опухоль, но не позволяет обнаружить опухоль еще на этапе аденоматозного полипа.

gFOBT. Первый вариант теста (gFOBT) был основан на выявлении в фекалиях гемоглобина, обладающего пероксидазной активностью, с помощью гваяковой пробы Вебера (каталитическая реакция окисления между перекисью водорода и гваяковой смолой приводит к появлению синего окрашивания). Исследование проводится посредством нанесения 2 образцов кала на тест-систему с гваяковой смолой из 3 последовательно полученных порций стула. Далее требуется обработка тест-системы уксусной кислотой. Это может проводиться в домашних условиях, или же карточки с образцами отправляют в лабораторию. Применение теста подразумевает активную вовлеченность пациента в процесс.

Наиболее распространенными и традиционно используемыми в клинической практике тестами, основанными на принципе gFOBT, являются Hemoccult II и его более чувствительный вариант Hemoccult II Sensa [24, 25].

Впервые использовать тест для скрининга КРР предложил D. Greegor. В середине 1960-х годов он описал случай обнаружения рака у бессимптомного пациента с помощью фекального теста. Идея быстро привлекла внимание ученых по всему миру. На данный момент gFOBT является самым распространенным скрининговым тестом в мире, он широко используется в ряде европейских стран [3, 4], Канаде [5], США [6–8], Австралии, Китае и Японии [11]. В РФ тест использовался для диспансеризации населения до 2018 г. [2].

Наряду с несомненными достоинствами (небольшая стоимость, простота выполнения, возможность

проведения теста в домашних условиях) метод имеет множество серьезных недостатков. Исследователи отмечают высокую частоту ложноотрицательных результатов и, как следствие, ограниченную чувствительность для диагностики КРР и, в большей степени, для обнаружения аденом [24, 26, 27]. В ходе исследования J.E. Allison и соавт., проведенного в 1996 г., чувствительность и специфичность теста Hemoccult II в самостоятельном применении для выявления КРР составили 37,1 и 97,7 % соответственно, а в случае применения более чувствительного варианта теста — Hemoccult II Sensa — 79,4 и 86,7 % соответственно [24]. Так как объем кровопотери у пациентов с новообразованием толстой кишки вариабелен, чувствительность gFOBT при одноразовом использовании не превышает 50–66 % [26]. D.A. Ahlquist и соавт. еще в 1990 г. писали о необходимости проведения нескольких последовательных тестов для увеличения чувствительности метода [26]. На данный момент оптимальным принято считать проведение 3 тестов; проведение большего количества тестов несущественно влияет на чувствительность, но ухудшает специфичность [28]. Увеличения чувствительности до 90 % можно также добиться путем проведения исследования 1 раз в 1–2 года в течение длительного времени [25].

В исследовании K. Toth и соавт. специфичность однократного gFOBT составила 70,6 %, а чувствительность — 68,2 %; по данным этих же авторов, гваяковая проба малоинформативна при локализации опухоли в правой половине ободочной кишки [29]. Большую информативность теста для опухолей с левосторонней локализацией можно объяснить консистенцией стула: кровь, исходящая из левого отдела, появляется в кале раньше [29].

Группа британских исследователей во главе с R.J. C. Steele отмечает низкую чувствительность теста для диагностики не только опухолей с правосторонней локализацией, но и КРР любой локализации, при этом исследователи отмечают также наличие гендерных различий при обнаружении КРР. Так, в исследовании, проведенном в Шотландии в рамках национальной программы скрининга КРР Великобритании, чувствительность gFOBT была ниже среди женщин в сравнении с мужчинами (35,5 % против 64,5 %) [30]. В исследовании, проведенном H. Brenner и соавт. в рамках программы скрининга КРР в Германии, сообщается о сходных результатах как для gFOBT, так и для FIT — чувствительность перечисленных тестов выше среди мужчин (разница от 4,2 до 16,6 %), а специфичность — ниже (разница от 1,5 до 10,9 %) в сравнении с женщинами [31]. L. G. van Rossum и соавт. тоже отмечали более низкую чувствительность теста среди женщин, а также в группе пациенток более молодого возраста [32]. По мнению исследователей, меньшую чувствительность теста у женщин можно объяснить как большей частотой опухолей с правосторонней

локализацией у женщин, так и большей распространенностью заболевания в целом среди мужчин [30].

gFOBT также обладает ограниченной чувствительностью для определения аденом. В исследовании D.A. Ahlquist и соавт. чувствительность Hemoccult II и Hemoccult II Sensa для определения аденом размером >1 см составила 6 и 14 % соответственно [33].

Некоторые исследователи отмечают, что к ложноотрицательным результатам могут привести алиментарные факторы, например прием витамина С, так как он способен блокировать пероксидазные реакции [34], но результаты исследований по влиянию витамина С на результаты испытаний фекальных тестов оказались противоречивыми [27].

Следует отметить и высокую частоту ложноположительных результатов, поскольку кровотечение также может быть симптомом заболевания не онкологического профиля (например, геморроя в стадии обострения).

Специфичность метода снижается из-за неспецифичности самой гваяковой смолы к человеческому гемю — она может вступать в реакцию с другими пероксидазами, содержащимися в кале, поэтому производители часто рекомендуют соблюдение диеты — исключение красного мяса, некоторых свежих фруктов и некоторых лекарств (например, нестероидных противовоспалительных средств). Стоит заметить, что влияние алиментарных факторов на результаты теста является вопросом дискуссионным. Метаанализ, проведенный американской группой исследователей во главе с М. Pignone, не показал достоверных различий в суммарном количестве положительных результатов между участниками, которые соблюдали диету, и теми, которые ее не соблюдали. На основе этих данных М. Pignone пришел к выводу о том, что мягкие и умеренные ограничения в питании несущественно влияют на положительный результат тестов Hemoccult или Hemoccult II [34]. L. van Dam и соавт. также считают, что врачам не стоит рекомендовать участникам тестирования ограничивать свое питание или прием медикаментов. Наиболее серьезным фактором, влияющим на качество анализа, по мнению L. van Dam и соавт., является метод сбора материала [27].

По данным метаанализа D. Fitzpatrick-Lewis и соавт., применение gFOBT в качестве скринингового теста связано с сокращением заболеваемости КРР на 18 % (ОР 0,82; 95 % ДИ 0,73–0,92) и снижением выявления КРР на поздней стадии на 8 % [17].

Сейчас все больше стран (в том числе и РФ) отказываются от применения gFOBT в пользу FIT как более современного теста. При этом невозможно с уверенностью заявить о превосходстве одного из них. Во многих исследованиях FIT выигрывает в чувствительности по сравнению либо с низко чувствительным Hemoccult, либо с однократным применением gFOBT.

FIT является более усовершенствованным вариантом FOBT [25]. Процесс проведения теста несколько проще, чем описанный выше: образец кала помещают в пробирку с реагентом, далее жидкость капают в отверстия на тест-панели; при завершении теста в «окнах» должны появиться окрашенные полоски.

Выделяют качественный и количественный варианты теста; качественный тест требует визуальной интерпретации результата и во многом похож на gFOBT, в количественном анализе подсчет найденного гемоглобина выполняется автоматически [27].

С появлением нового метода у исследователей возник закономерный вопрос об эффективности FIT в сравнении с его более дешевым аналогом. FIT имеет ряд преимуществ перед gFOBT, включая большую чувствительность (в сравнении с однократным применением gFOBT) [17, 27], большую специфичность и, как следствие, отсутствие необходимости в диетических ограничениях, так как определяется только человеческий гемоглобин [25], более легкий процесс сбора материала [27] и возможность автоматизированной обработки тестовых наборов [23, 27], что делает тест привлекательным для крупномасштабных скрининговых программ.

Возможность количественного определения фекального гемоглобина представляется важным отличием FIT от gFOBT. FIT в целом обладает большей специфичностью, чем gFOBT [25], но в соответствии с желаемой чувствительностью и специфичностью теста пороговый уровень определяемого гемоглобина может быть скорректирован [27]. При установке порогового уровня гемоглобина в 50 нг/мл уменьшается количество ложноположительных результатов и снижается потребность в колоноскопии. С другой стороны, даже при пороговом уровне гемоглобина 200 нг/мл чувствительность FIT к большим аденомам более чем в 2 раза выше, чем у gFOBT, при аналогичной специфичности, что приводит к одинаковой частоте направлений для проведения колоноскопии [23].

Н. Brenner и соавт., проводившие исследование в рамках программы скрининга КРР в Германии, сообщают о наличии гендерных различий при проведении FIT, сходных с результатами для gFOBT: чувствительность и положительная прогностическая ценность FIT также существенно выше (47,6 и 33 %) среди мужчин (против 30,7 и 19,3 %) в сравнении с женщинами, а специфичность отрицательного результата значительно ниже (85 % против 89,5 %) среди мужчин, чем среди женщин [31]. Это ставит вопрос о необходимости снижения порогового уровня гемоглобина у женщин для положительного результата теста.

Проведенное в 2008 г. в Нидерландах рандомизированное исследование ($n = 10993$) продемонстрировало большую чувствительность FIT для диагностики как КРР, так и аденом по сравнению с gFOBT (сравнивались Hemoccult II и OC-Sensor с пороговым уровнем

гемоглобина 100 нг/мл). По результатам этого исследования, FIT выявил в 2,5 раза больше аденом с высокой степенью дисплазии и в 2,2 раза больше случаев KPP по сравнению с gFOBT, хотя прямые сравнения тестов не показали статистически значимых различий. Разница объяснялась скорее большей приверженностью к тестированию и большим количеством корректных образцов для анализа в группе FIT [32]. Р. Rozen и соавт. также пришли к выводу о том, что FIT более эффективен для скрининга KPP, чем gFOBT (сравнивались Hemoccult II Sensa и FIT с установленным уровнем гемоглобина 50 нг/мл). При этом чувствительность и специфичность gFOBT составили 53,1 и 59,4 %, а FIT — 53,1 и 94 % соответственно [35]. По данным исследования А. Parra-Blanco и соавт. применение FIT (с уровнем гемоглобина 50 нг/мл) в сравнении с gFOBT (Hemofec) показало лучшие результаты: чувствительность 61 % против 23,8 %, специфичность 95,1 % против 97,7 %, прогностическую ценность положительного результата 43,4 % против 39 % и прогностическую ценность отрицательного результата 97,5 % против 95,4 % соответственно [36].

По данным L. van Dam и соавт., чувствительность FIT варьирует в диапазоне от 61–91 % для KPP и 27–67 % для больших аденом (≥ 10 мм), а специфичность — в диапазоне 91–98 % [27]. В этом же году D.I. Park и соавт. провели сравнение тестов Hemoccult II и OC-Sensa Micro. Чувствительность FIT для выявления KPP составила 84,6 %, для аденом — 33,9 %, специфичность же — 89,8 % для KPP и 90,6 % для аденом [37].

Ряд исследований показывает, что чувствительность FIT в отношении выявления аденом превышает чувствительность gFOBT в 2–3 раза, что зависит от выбранной концентрации определяемого гемоглобина. В статье В.Т. Dickinson и соавт. чувствительность FIT при диагностике аденом размером >1 см составила 20–30 % [38]. В исследовании S. Li и соавт. чувствительность двух последовательных gFOBT при определении аденом размером до 5 мм составляла 25 %, а двух последовательных FIT — 33,3 % [28]. В недавно опубликованном исследовании J.A. Shapiro и соавт. привели данные по сравнению высокочувствительного gFOBT и нескольких FIT в определении аденом ($n = 1006$). Авторы пришли к выводу о том, что некоторые FIT более чувствительны, чем gFOBT (Hemoccult II Sensa). При одинаково высокой специфичности для всех тестов (от 96,8 до 98,6 %) чувствительность была наибольшей для InSure FIT (26,3 %; 95 % ДИ 15,9–40,7) и OC-FIT-Chek (15,1 %; 95 % ДИ 6,7–26,1) и наименьшей для Hemoccult II Sensa (7,4 %; 95 % ДИ 1,9–17,0) [39]. В то же время даже такие показатели чувствительности в отношении выявления аденом при применении FIT на уровне 15,1–26,3 % являются крайне неудовлетворительными [23]. По данным метаанализа, опубликованного в 2012 г., отмечен более высокий уровень обнаружения KPP и аденом

с высокой степенью дисплазии при помощи FIT по сравнению с gFOBT (KPP: ОР 1,96; 95 % ДИ 1,2–3,2; аденомы с высокой степенью дисплазии: ОР 2,28; 95 % ДИ 1,68–3,10) [14].

Недостатком всех тестов, основанных на определении скрытой крови, являются низкие показатели выявления KPP правосторонней локализации, что особенно важно, учитывая его агрессивное течение. Так, в ретроспективном исследовании, проведенном итальянскими учеными, было установлено, что пациенты с опухолями проксимальной локализации (в том числе и симптоматическими) чаще других имели отрицательный результат FIT в анамнезе [40]. В исследовании R.E. Schoen и соавт. FIT обнаружил 42,6 % значимых опухолей дистальной локализации и только 17 % — проксимальной [18], хотя в более раннем исследовании ($n = 1756$) было показано, что FIT (при пороговом значении гемоглобина 50 нг/мл) чаще выявляет опухоли правых отделов толстой кишки, чем gFOBT (85 % против 15 %) [36].

При том что стандартами предусматривается ежегодное однократное использование FIT [7], ряд ученых придерживается мнения, что для увеличения чувствительности метода аналогично gFOBT требуется проведение нескольких анализов. В исследовании, проведенном в Китае, сравнили чувствительность 3 последовательных FIT, показав несущественное возрастание данного показателя по сравнению с его 2-кратным применением: для выявления аденом и KPP чувствительность 2 тестов составила 65,1 % против 69,7 % в случае 3-кратного применения, а специфичность была ниже — 96,4 % против 89,2 % [28]. Во французском исследовании ($n = 20\,322$) 2009 г. наиболее чувствительным вариантом теста при сохранении наибольшей специфичности являлся анализ, сочетавший 2 последовательных FIT, где результат обоих тестов был положительным [41]. В статье Р. Rozen и соавт. оптимальным считается проведение 2 последовательных FIT: чувствительность и специфичность 1, 2 и 3-го тестов при установленном уровне гемоглобина 50 нг/мл составила 53,1 и 94 %, 68,8 и 91,9 %, 75 и 86,9 % соответственно [35].

Если говорить о влиянии FIT на снижение заболеваемости и смертности от KPP, то, по предварительным данным, учитывая относительно недавнее внедрение данного метода в качестве скринингового, применение FIT связано с сокращением заболеваемости KPP на 65 % и снижением смертности от KPP на 74 % [17]. J.J. Telford и соавт. при помощи вероятностного моделирования показали, что ежегодный скрининг с применением FIT ведет к снижению заболеваемости KPP на 65 % против 44 % по сравнению с низко чувствительным gFOBT и к снижению смертности от KPP на 74 % против 55 % в сравнении с отсутствием скрининга [15].

На данных исследования ColonCancerCheck, проведенного в Онтарио (Канада), S.L. Goede и соавт. с помощью моделирования оценили фармакоэкономические показатели применения gFOBT и FIT по сравнению друг с другом и с отсутствием скрининга. Авторы показали, что ежегодный скрининг в течение 2 лет с помощью gFOBT в возрасте 50–74 лет обеспечил 20 QALYs (quality-adjusted life-years – годы жизни с поправкой на ее качество) стоимостью \$ 200 900 на 1000 участников и потребовал 17 колоноскопий на 1000 участников в год. Для того же количества колоноскопий применение FIT 1 раз в год в течение 2 лет (с уровнем определяемого гемоглобина 200 нг/мл) в том же возрастном интервале давал 11 дополнительных QALYs при экономии в \$ 333 300 на 1000 участников по сравнению с gFOBT. Основываясь на фармакоэкономических показателях, авторы статьи считают оптимальной стратегией скрининга ежегодное проведение FIT (с уровнем определяемого гемоглобина 50 нг/мл) в возрасте 45–80 лет, что обеспечивает 27 дополнительных QALYs на 1000 участников и экономит \$ 448 300 (при условии отсутствия ограничения в количестве колоноскопий) [23]. На данный момент FIT также является более рентабельным по сравнению с ДНК-тестами кала [38].

Стоит отметить, что уровень скринингового участия населения является критическим фактором в анализе чувствительности метода [38]. По результатам метаанализа отмечаются более высокие показатели скринингового участия населения в тестировании с помощью FIT по сравнению с gFOBT (ОР 1,16; 95 % ДИ 1,03–1,30) [14]. По данным более раннего исследования, опубликованного L. G. van Rossum и соавт. ($n = 10993$), разница в уровне участия в тестировании с помощью FIT по сравнению с gFOBT составила 12,7 % ($p < 0,01$) [32]. В 2016 г. британские ученые также отметили более высокие показатели скринингового участия населения в тестировании с использованием FIT по сравнению с gFOBT. Так, 85 % человек выразили готовность провести FIT и повторить его в дальнейшем против 65,5 %, если речь шла о gFOBT [42]. На тестирование gFOBT пациенты соглашались реже в связи с более сложным процессом сбора материала и большим количеством диетологических ограничений. В то же время в исследовании M.J. Denters и соавт. ($n = 10265$) доля скринингового участия населения с применением FIT составила всего 52 % (95 % ДИ 51–54) [43]. И все же большинство исследователей считают, что FIT может обеспечить более высокую эффективность в сравнении с gFOBT за счет именно более высоких показателей участия, поэтому FIT все чаще используется вместо gFOBT в странах, внедряющих программы скрининга [44]. Также тест является предпочтительным (по сравнению с gFOBT) по рекомендациям ESMO [3], USMSTF [9], Asia Pacific Consensus Recommendations [10], а с 2018 г. заменил gFOBT и в РФ [2].

SFOBT. Как самостоятельный вариант скрининга KPP предлагалась к применению комбинация gFOBT и FIT, получившая название SFOBT. Предполагалось, что данный экспериментальный метод сможет сочетать преимущества каждого из них. В 1996 г. J.E. Allison и соавт. опубликовали данные о значительном превосходстве в показателе чувствительности комбинации тестов Hemoccult II Sensa и HemeSelect для выявления KPP (HemeSelect использовался для подтверждения положительного результата Hemoccult II Sensa) по сравнению с одиночным Hemoccult II ($n = 8104$). Чувствительность при применении комбинации методов составила 65,6 % против 37,1 %, различий в специфичности получено не было – по 97 % в каждой группе. При этом чувствительность и специфичность комбинации методов незначимо отличались от применения только одного FIT: 65,6 % в группе комбинации против 68,8 % в группе FIT. Специфичность составила 97,7 и 97,3 % соответственно [24]. Недостатком исследования являлось однократное использование каждого метода.

Сходную комбинацию тестов предложила спустя 10 лет другая группа исследователей во главе с S.Li. Проводилось изучение 2 или 3 образцов стула сначала при помощи gFOBT, затем с помощью FIT ($n = 323$). При сравнении результатов с 2 образцами SFOBT, получив выигрыш в специфичности, проигрывал в чувствительности каждому из составляющих его тестов по отдельности при диагностике как аденом, так и KPP. Суммарно для выявления KPP и аденом чувствительность gFOBT, FIT и SFOBT составила 57,8; 65,1 и 49,5 % соответственно ($p < 0,05$ при исследовании 2 образцов). При исследовании 3 образцов чувствительность существенно не различалась: 67,9 % для gFOBT, 69,7 % для FIT и 65,1 % при применении SFOBT ($p > 0,05$), однако специфичность уменьшилась по сравнению с исследованием 2 образцов. Авторы работы пришли к выводу о том, что FIT при большей стоимости отдельного теста все же требует меньше затрат в сравнении с комбинацией методов [28].

Фекальный лактоферрин. Еще одним вариантом неинвазивной диагностики KPP является тест кала на лактоферрин. Лактоферрин – это белок из группы трансферринов, который в том числе является белком острой фазы воспаления и при превышении определенного уровня в кале может являться маркером как воспалительных процессов толстой кишки, так и KPP.

Е.И. Михайлова и соавт. представили результаты сравнения теста на фекальный лактоферрин со стандартными тестами. При сравнении иммуоферментного анализа ELISA с иммунохимическим тестом на скрытую кровь (Biotech Atlantic, США) чувствительность теста на фекальный лактоферрин для выявления I–II стадии KPP составила 72 %, III–IV стадии – 85,7 %, специфичность для всех стадий

составила 90,14 %, при этом показатели эффективности маркеров не имели между собой статистически значимых различий [45].

При сравнении с гваяковой пробой (gabOkkult, Германия) тест на фекальный лактоферрин не имел статистически значимых различий в чувствительности и специфичности ($p = 1,0$), но превосходил гваяковую пробу по диагностической значимости ($p = 0,007$) в выявлении КРР. Так, чувствительность gFOBТ составила 77,08 % против 79,17 % для лактоферрина, а специфичность — 87,88 % против 90,14 % соответственно ($n = 48$) [46]. Авторы пришли к выводу о высокой диагностической значимости теста на фекальный лактоферрин для диагностики как ранних, так и поздних стадий КРР, отмечая, что совместное использование теста на фекальный лактоферрин и FIT повышает чувствительность метода до 97,78 % [45].

Тест производит впечатление перспективного, но для того чтобы сделать выводы о его эффективности в качестве скринингового метода, требуются исследования на большем числе пациентов.

Фекальные ДНК-тесты (stool-based DNA, sDNA) с помощью полимеразной цепной реакции обнаруживают клеточную ДНК, которая выводится со стулом [25]. Преимущество sDNA-теста по сравнению с FOBТ заключается в том, что клетки кишечника обновляются постоянно, и их ДНК обнаруживается в кале, в отличие от скрытого кровотечения, возникающего периодически [47]. При этом обновление клеточного состава происходит не только в злокачественных опухолях толстой кишки, но и в аденомах с высокой степенью дисплазии, что обуславливает возможность обнаружения крупных аденом и ранних стадий КРР при помощи sDNA-теста [48]. Обнаружение ДНК именно опухолевых клеток, будь то КРР или аденом, основано на специфических генетических и эпигенетических изменениях, характерных для канцерогенеза опухолей данной локализации [38, 49].

Для проведения sDNA-теста требуется получение всего 1 образца стула без необходимости предшествующих ограничений в еде или приеме лекарственных препаратов, однако необходима заморозка образца стула непосредственно после сбора материала [27].

В зависимости от используемой панели маркеров sDNA-тесты, как правило, подразделяются на тесты 1-го и 2-го поколения [27]. Тесты 1-го поколения в основном используют мультигенную панель. Например, тест PreGen-Plus включает анализ 23 мутаций (3 мутации в гене *KRAS*, 10 — в гене *APC*, 8 — в гене *TP53*), маркера микросателлитной нестабильности BAT-26 и целостности ДНК [27, 49]. Проведено проспективное сравнение чувствительности и специфичности данного теста и теста Hemoccult II (в однократном применении) в отношении выявления КРР

и аденом толстой кишки ($n = 4404$). Чувствительность PreGen-Plus в 4 раза превышала чувствительность gFOBТ в случае инвазивного рака (51,6 % против 12,9 %, $p = 0,003$) и более чем в 2 раза — в случае аденом с высокой степенью дисплазии (40,8 % против 14,1 %, $p < 0,001$). При этом тесты по специфичности не различались: 94,4 % для PreGen-Plus и 95,2 % для Hemoccult II. Также, по мнению авторов исследования, sDNA-тест имел большую чувствительность в отношении выявления I–II стадий КРР [49]. D.A. Ahlquist и соавт. в 2008 г. опубликовали результаты сравнения PreGen-Plus с широко используемыми тестами Hemoccult и Hemoccult Sensa ($n = 4482$). По итогам исследования авторы пришли к выводу о том, что различий в чувствительности в отношении выявления КРР и аденом с высокой степенью дисплазии между sDNA-тестом и Hemoccult Sensa нет: 20 % — при применении PreGen-Plus, 21 % — при применении Hemoccult Sensa ($p = 0,8$), однако они оба превосходят в чувствительности тест Hemoccult (11 %; $p = 0,02$). При этом специфичность тестов была всегда высокой и составила 96 % для PreGen-Plus, 98 % ($p < 0,001$) — для Hemoccult и 97 % ($p = 0,2$) — для Hemoccult Sensa [33]. В этой же работе исследователи оценили возможности и другой мультигенной панели по выявлению опухолевой ДНК в стуле, включавшей определение 3 биомаркеров: мутаций в генах *KRAS*, *APC* и метилирования гена виментина. Данная панель позволила выявить 46 % аденом размерами ≥ 10 мм по сравнению с 10 и 16 % при применении тестов Hemoccult и Hemoccult Sensa соответственно [33].

D.A. Ahlquist и соавт. разработали собственную мультигенную панель для детекции опухолевой ДНК в стуле, основанную на изучении метилирования генов *BMP3*, *NDRG4*, виментина и *TFPI2*, мутационного статуса гена *KRAS*, дополненную количественным определением фекального гемоглобина. На небольшом числе больных с аденомами и КРР при заданном уровне специфичности >90 % авторы показали крайне высокую чувствительность теста как при определении КРР — 87 %, так и при диагностике больших аденом (≥ 10 мм) — 82 %. При этом чувствительность тест-системы в отношении выявления опухолей с проксимальной локализацией была выше, чем для опухолей с дистальной локализацией: 92 % (95 % ДИ 64–100) против 81 % (95 % ДИ 54–96) [48].

Таким образом, тест способен выявлять особо значимые для метода со скрининговым потенциалом изменения — аденомы размерами ≥ 10 мм и ранние стадии КРР.

Еще один мультимаркерный sDNA-тест, зарегистрированный под названием Cologuard, был одобрен FDA в 2014 г. в качестве первичного скринингового теста КРР. Метод сочетает FIT и определение участков метилирования промоторного региона генов *NDRG4* и *BMP3*, мутаций в генах *KRAS*, β -actin (*ACTB* — в ка-

честве референсного гена) [12]. T.F. Imperiale и соавт. провели сравнение теста Cologuard с одиночным FIT (уровень определяемого гемоглобина 100 нг/мл). Исследование проводилось среди лиц со средним риском развития КРР, информированное согласие на участие в исследовании подписали 12 776 человек, из которых в первичный анализ было включено 9989. Авторы работы пришли к следующим выводам: чувствительность ДНК-панели превосходила FIT примерно на 20 % как в случае выявления КРР (92,3 % против 73,8 %), так и в случае обнаружения аденом с высокой степенью дисплазии (42,4 % против 23,8 %), однако FIT в обоих случаях обладал большей специфичностью (94,9 и 96,4 % против 86,6 и 89,8 %). Стоит отдельно отметить тот факт, что специфичность ДНК-теста уменьшалась по мере увеличения возраста пациентов и была наименьшей в группе пациентов старше 70 лет, что может быть связано с возрастзависимым метилированием ДНК [50].

В другом исследовании В.М. Berger и соавт. пришли к выводу, что проведение теста Cologuard обеспечивает достаточную эффективность при приемлемой стоимости по сравнению с колоноскопией, выполняемой 1 раз в 3 года [51]. Тем не менее мультимаркерный sDNA-тест обладает более высокой стоимостью и более низкой специфичностью по сравнению с FIT. Это, соответственно, увеличивает количество ненужных колоноскопий, растет стоимость скрининга, что делает тест менее привлекательным для массового внедрения [38].

Из-за большой стоимости мультимаркерных тестов ученые сосредоточились на поиске новых маркеров для создания тестов 2-го поколения. В связи с этим представляют интерес тесты, основанные на изучении эпигенетических маркеров опухолей толстой кишки. Например, гиперметилирование гена виментина (*VIM*) присутствует у 43 % больных КРР и только у 10 % здоровых лиц [27]. Именно на выявлении метилирования данного гена основано применение одномолекулярного теста ColoSure, который, по данным разработчика LabCorp, а также S.H. Itzkowitz и соавт., показывает чувствительность в отношении выявления КРР на уровне 72–77 %, а специфичность – 83–94 % [47].

В 2008 г. S.H. Itzkowitz и соавт. предложили использование набора на основе 2 маркеров – мутации в гене *VIM* и анализа целостности ДНК по 2 участкам. Чувствительность данного метода составила 83 %, а специфичность – 82 % ($n = 445$) [52].

Еще одним направлением среди молекулярных анализов является метод изучения длины фрагментов ДНК в стуле. В 2003 г. коллектив авторов во главе с К.А. Boynton описал наличие в стуле больных КРР длинных фрагментов ДНК. Этот факт объяснялся нарушением процессов апоптоза у больных. При этом в статье особо отмечалась возможность регуляции

чувствительности теста (из-за количественного характера этого анализа), что позволяет повысить чувствительность теста в выявлении ранних стадий заболевания [53]. В РФ в 2014 г. коллектив авторов из Санкт-Петербурга предложил использовать анализ, основанный на данном методе, для скрининга КРР. В качестве маркера опухоли авторами изучалась целостность фрагмента гена *TP53* размером 800 н. п. В исследовании Г.М. Бутрович и соавт. чувствительность и специфичность метода составили соответственно 71 и 100 % ($n = 48$). Плюсами данного теста являются быстрота выполнения и небольшая стоимость по сравнению с полигенными панелями [54]. Однако все перечисленные разработки требуют валидации на большой выборке больных и пока не внедрены в клиническую практику.

Если диагностика КРР на основе ДНК-анализов стула уже перешла от концепции к практике, то параллельная линия исследований – биомаркеры в плазме крови – пока находится в стадии разработки.

Раково-эмбриональный антиген (РЭА) является наиболее известным биомаркером КРР, применяемым для оценки эффективности химиотерапии, наличия резидуальной опухоли, в наблюдении за пациентами после радикального лечения. Однако его роль в качестве скринингового метода, особенно в РФ, крайне преувеличена. При сравнении РЭА с gFOBТ К. Toth и соавт. обнаружили, что анализ РЭА является более точным для определения КРР, нежели gFOBТ, – его специфичность составила 85,2 % (95 % ДИ 66,3–95,8), но менее чувствительным – 51,8 % (95 % ДИ 31,9–71,3) [29]. Однако, несмотря на наличие четкой зависимости между результатом теста на скрытую кровь (gFOBТ) и уровнем РЭА, он не позволяет выявлять ранние формы рака и его вряд ли можно всерьез рассматривать как возможный вариант для скрининга КРР.

Определение циркулирующей в крови опухолевой ДНК. В 2000 г. M.S. Kopreski и соавт. опубликовали результаты исследования, посвященного скринингу КРР, основанному на выделении опухолевой ДНК в плазме крови, в особенности в группах риска. Исследователи показали, что внеклеточная опухолевая ДНК циркулирует в плазме пациентов с КРР и аденомами в достаточном количестве, чтобы обеспечить ее детекцию различными молекулярно-генетическими методами [55]. Наиболее часто предлагают выявлять циркулирующую в крови опухолевую ДНК по результатам метилирования гена *SEPT9* (*mSEPT9*) в плазме крови.

T.R. Church и соавт. показали довольно низкую чувствительность маркера *mSEPT9* в отношении выявления КРР – 48,2 %, сопоставимую с нижней границей чувствительности гваякового теста при примерно равной специфичности (91,5 %). Аналогичные данные были получены и в отношении выявления аденом с высокой степенью дисплазии – отмечена

крайне низкая чувствительность теста (11,2 %). Также авторы работы констатировали увеличение чувствительности маркера по мере увеличения стадии онкологического процесса (35 % для I стадии, 63 % для II, 46 % для III, 77,4 % для IV стадии) [44]. Данная взаимосвязь иллюстрирует корреляцию между объемом опухоли и уровнем циркулирующей опухолевой ДНК в плазме крови.

По результатам исследования D.A. Ahlquist и соавт. биомаркер *mSEPT9* также был неуспешен в обнаружении аденом размерами ≥ 10 мм (чувствительность 14 % не превышала значение ложноположительных результатов) и обладал меньшей чувствительностью в отношении выявления полипов толстой кишки и КРР ранних стадий по сравнению с другими принятыми скрининговыми тестами [48].

Следует отметить, что в исследованиях наблюдаются различия в чувствительности теста для опухолей разных локализаций. Например, группа исследователей во главе с K. Toth пришла к выводу, что *mSEPT9* является наиболее чувствительным маркером для обнаружения опухолей с правосторонней локализацией: чувствительность – 79,3 % (95 % ДИ 69,6–87,1), специфичность – 98,9 % (95 % ДИ 94,1–100) [29]. T.R. Church и соавт. показали, что чувствительность для определения КРР дистальной локализации составляет 53,3 % (от 34,7 до 72,4 %) против 39,4 % (от 14,2 до 68,2 %) для опухолей проксимальной локализации в толстой кишке. При этом рассматривалась общая чувствительность, вне зависимости от стадии или размера полипа [44]. По данным D.A. Ahlquist и соавт. чувствительность теста для проксимальной локализации КРР составила 46 % (95 % ДИ 19–75), для дистальной – 69 % (95 % ДИ 46–89) (при заданной специфичности 89 %) [48].

В 2015 г. тест EPIproColon (Epigenomics и BioChain), основанный на обнаружении циркулирующей в крови метилированной формы гена *SEPT9*, был одобрен китайским Управлением по санитарному надзору для диагностики КРР [38], а в 2016 г. – и FDA как возможный для скрининга лиц, отказавшихся от других методов исследования. При этом остается неизученной необходимая частота проведения исследований.

На данный момент стоимость теста на *mSEPT9* в Европе существенно превышает стоимость стандартных фекальных тестов, но она меньше стоимости колоноскопии.

Еще одним перспективным методом жидкостной биопсии является определение **циркулирующих в крови опухолевых клеток**. Оно стало особенно актуальным после публикации результатов исследования, представленных W.-S. Tsai и соавт. на симпозиуме ASCO 2018. Включив в анализ данные 620 пациентов, авторы выявили возможность выделения циркулирующих в крови опухолевых клеток, показатель специфично-

сти метода достиг 97,3 % для аденом и КРР. Чувствительность в отношении выявления аденом толстой кишки составила 76,6 %, а в отношении определения КРР превышала 87 %. Если данные результаты подтвердятся на более широком числе обследуемых, жидкостная биопсия может стать новым неинвазивным вариантом скрининга КРР [56].

КТ-колонография (виртуальная колоноскопия) позволяет получать трехмерные компьютерные срезы слизистой оболочки толстой кишки. В качестве метода неинвазивной диагностики заболеваний колоректальной локализации была впервые предложена D. Vining еще в 1994 г. [57]. В 2013 г. помимо уже утвержденных методов, таких как гибкая сигмоскопия, обычная оптическая колоноскопия и исследования кала на скрытую кровь и ДНК, КТ-колонография была рекомендована FDA в качестве скринингового метода КРР. В России диагностическая и скрининговая методики КТ-колонографии не входят в перечень рекомендаций по скринингу КРР [2].

По данным литературы, чувствительность метода для обнаружения полипов размером 6–9 мм колеблется в диапазоне 23–86 %, для полипов размером ≥ 10 мм – 52–92 %, для КРР – 75–100 %. По данным метаанализа P.J. Pickhardt чувствительность КТ-колонографии для определения КРР не уступает колоноскопии: 96,1 % (95 % ДИ 93,8–97,7) и 94,7 % (95 % ДИ 90,4–97,2). При этом специфичность метода авторы не указали [57]. По данным Американского национального исследования по КТ-колонографии чувствительность и специфичность для больших аденом (>10 мм) и КРР составили 90 ± 3 и 86 ± 2 % соответственно [58]. Эта вариабельность показателя чувствительности для данного метода объясняется различиями в технологии, а также в профессиональной подготовке операторов. Специфичность метода находится в прямой зависимости от размера новообразования. При обнаружении полипов размером >10 мм специфичность составляет 97 %, однако при исследовании полипов разных размеров появляется существенный разброс показателей специфичности – от 26 до 97 % [59].

В отличие от традиционной колоноскопии, метод не является инвазивным, но все же остается необходимостью подготовки к исследованию. Большинство авторов считают необходимым тщательное очищение толстой кишки [12], что негативно воспринимается пациентами. В настоящее время изучается вопрос о маркировании остаточного калового содержимого, что позволит избежать неприятной для пациентов манипуляции. S. Ristvedt и соавт. доказывают удовлетворительную чувствительность КТ-колонографии для выявления полипов размером ≥ 10 мм при наличии функции автоматического «вычитания» маркированного кишечного содержимого, что делает этот вариант подготовки методом выбора при скрининге КРР методом КТ-колонографии [60].

Таблица 2. Методы скрининга колоректального рака
Table 2. Screening methods for colorectal cancer

Исследование Examination	Плюсы Advantages	Минусы Disadvantages	Частота применения Frequency	Чувствительность, % Sensitivity, %			Специфич- ность, % Specificity, %
				Суммарная для всех значимых образований Total for all tumors	KPP CRC	Аденомы Adenomas	
Инвазивные методы Invasive techniques							
Колоноскопия Colonoscopy	1. Возможность исследования толстой и прямой кишок на всем их протяжении. 2. Одномоментное выполнение диагностической биопсии новообразования и полипэктомии 1. Allows visualization of the entire colon and rectum. 2. Allows simultaneous diagnostic biopsy and polypectomy	1. Высокая стоимость. 2. Необходимость предварительной подготовки кишки. 3. Дополнительные риски для здоровья пациента, связанные как с самой процедурой исследования, так и с необходимостью седации. 4. Невозможность определения малых полипов 1. High cost. 2. Requires bowel preparation. 3. Additional health risks associated with both the examination procedure and the need for sedation. 4. Does not identify small polyps	Каждые 10 лет Every 10 years	95	97	90 (аденомы размером >10 мм) (adenomas >10 mm)	До 98 при диагностике KPP Up to 98 in CRC
Сигмоскопия Sigmoidoscopy	1. Требует меньше времени, чем стандартная колоноскопия. 2. Более простая подготовка к исследованию, не требуется седация 1. Quicker than standard colonoscopy. 2. Requires less intensive preparation, no need for sedation	1. Позволяет обследовать только треть толстой кишки. 2. Невозможно определить полипы малых размеров (<5 мм). 3. Риск перфорации и кровотечения 1. Does not visualize the entire colon (only one third). 2. Does not identify small polyps (<5 mm). 3. Risk of perforation and bleeding	Каждые 5 лет Every 5 years	~50 (до 95, если рассматривать только дистальную локализацию) ~50 (up to 95 for distal tumors)	—	—	92 (98–100, если рассматривать только дистальную локализацию) 92 (98–100 for distal tumors)
Ирригоскопия Double-contrast barium enema	1. Дешевле колоноскопии. 2. Возможность исследования всей толстой кишки 1. Less expensive than colonoscopy. 2. Allows visualization of the entire colon	1. Требуется предварительная подготовка кишки. 2. Невозможность полипэктомии. 3. Невозможность морфологической верификации диагноза. 4. Не позволяет выявить ранний KPP, плоские формы KPP и образования размером <5 мм 1. Requires bowel preparation. 2. Does not remove polyps. 3. Does not allow morphological verification of the diagnosis. 4. Does not detect early-stage CRC, flat CRC, and tumors <5 mm	Каждые 5 лет Every 5 years	48 (для определения образований размером >10 мм) 48 (for tumors >10 mm)	—	—	90 (для определения образований размером ≥10 мм) 90 (for tumors ≥10 mm)

Таблица 2 (продолжение)
Table 2 (continuation)

Исследование Examination	Плюсы Advantages	Минусы Disadvantages	Частота применения Frequency	Чувствительность, % Sensitivity, %			Специфич- ность, % Specificity, %
				Суммарная для всех значимых образований Total for all tumors	KPP CRC	Аденомы Adenomas	
Капсульная ви- деоэндоскопия Video capsule endoscopy	1. Минимально инвазивная, безопас- ная методика. 2. Не рекомендована в качестве скри- нингового метода 1. Minimally invasive and safe. 2. Not recommended as a screening method	1. Высокая стоимость. 2. Требуется изучение на более широком числе исследуемых 1. High cost 2. Requires more studies with larger samples	Не изучена Not evaluated	Капсулы 1-го поколения First generation capsules			79 (для оп- ределения образований размером ≥6 мм) 79 (for tumors ≥6 mm)
				64 (для оп- ределения образований размером >6 мм) 64 (for tumors >6 mm)	—	—	
				Капсулы 2-го поколения Second-generation capsules			
				89 (для оп- ределения образований размером >6 мм) 89 (for tumors >6 mm)	—	—	
КТ-колоногра- фия CT colonography	1. Нет необходимости в седации. 2. Возможность исследования всей толстой кишки. 3. Преимущества в топической диагно- стике осложненных образований 1. No sedation required. 2. Allows visualization of the entire colon. 3. Preferable in topical diagnosis of com- plicated cases	1. Необходима подготовка к исследова- нию. 2. Высокая стоимость. 3. Невозможность морфологической верификации диагноза 1. Requires bowel preparation. 2. High cost. 3. Does not allow morphological verification of the diagnosis	Каждые 5 лет Every 5 years	Неинвазивные методы Non-invasive techniques			86–97 (при опре- делении образований размером ≥10 мм) 86–97 (for tumors ≥10 mm)
				90 (для боль- ших аденом (>10 мм) и KPP) 90 (for large adenomas (>10 mm) and CRC)	96.1	52–92 (для аденом размером >10 мм) 52–92 (for adenomas >10 mm)	

Таблица 2 (продолжение)
Table 2 (continuation)

Исследование Examination	Плюсы Advantages	Минусы Disadvantages	Частота применения Frequency	Чувствительность, % Sensitivity, %			Специфич- ность, % Specificity, %
Анализ кала на скрытую кровь Fecal occult blood tests							
гFOBT высокочувстви- тельный Highly sensitive guaiac-based fecal occult blood test (gFOBT)	1. Небольшая стоимость. 2. Простота выполнения. 3. Возможность проведения теста в до- машних условиях 1. Low cost. 2. Easy to use. 3. Test can be performed at home	1. Необходима подготовка (диета ±). 2. Высокая доля ложноположительных результатов. 3. Необходимость нескольких последова- тельных образцов стула. 4. Необходимость проведения колоноско- пии в случае положительного результата 1. Requires bowel preparation (diet ±). 2. Many false negative results. 3. Need for repeated testing of several con- secutive stool specimens. 4. Positive results require follow-up colonoscopy	Ежегодно Every year	—	79,4	25	86,7
Фекальный им- мунохимический тест (FIT) Fecal immuno- chemical test (FIT)	1. Возможность количественного опре- деления гемоглобина. 2. Возможность регулировки чувстви- тельности метода. 3. Возможность автоматизированной обработки тестовых наборов. 4. Небольшая стоимость. 5. Простота выполнения. 6. Возможность проведения теста в до- машних условиях. 7. Нет необходимости в диете. 8. Для анализа требуется всего 1 образец 1. Allows quantitative estimation of fecal hemoglobin. 2. Allows regulating the specificity of the method. 3. Allows automated processing of testing. 4. Low cost. 5. Easy to perform. 6. Test can be performed at home. 7. No dietary restrictions. 8. Only one sample needed	Необходимость проведения колоноско- пии в случае положительного результата Positive results require follow-up colonos- copy	Ежегодно Every year	—	84,6	33,9 (27–67)	89,8 – для КРР, 90,6 – для аде- ном 89,8 for CRC and 90.6 for adenomas
Фекальный лактоферрин Fecal lactoferrin	—	1. Не рекомендован для скрининга. 2. Требуется дальнейшее изучение 1. Not recommended for screening. 2. Requires more studies	Не изучена Not evaluated	—	79,2	—	90,14

Таблица 2 (окончание)
Table 2 (end)

Исследование Examination	Плюсы Advantages	Минусы Disadvantages	Частота применения Frequency	Чувствительность, % Sensitivity, %			Специфич- ность, % Specificity, %
				Суммарная для всех значимых образований Total for all tumors	КРР CRC	Аденомы Adenomas	
Фекальные ДНК-тесты Fecal DNA tests							
PreGen-Plus	1. Возможность проведения теста в до- машних условиях. 2. Нет необходимости в диете. 3. Не нужна предварительная подготов- ка кишечника	1. Стоимость выше, чем у стандартных фекальных тестов. 2. Необходимость проведения коло- носкопии в случае положительного результата	Раз в 3 года Once every 3 years	—	51,6	40,6	94,4
Cologuard	1. Test can be performed at home. 2. No dietary restrictions. 3. No bowel preparation required	1. More expensive than other standard fecal tests. 2. Positive results require follow-up colonoscopy		—	92,3	42,4	94,9 — для КРР, 86,6 — для аде- ном 94,9 for CRC and 86.6 for adenomas
ColoSure				—	72—77	—	83—94
Жидкостная биопсия (определение циркулирующей в крови опухолевой ДНК) Liquid biopsy (detection of circulating tumor DNA)							
EPiProColon	Требуется только анализ крови, как следствие — субъективно более приятен для некоторых пациентов Requires only blood testing, which is more comfortable for some patients	1. Стоимость выше, чем у стандартных фекальных тестов. 2. Необходимость проведения коло- носкопии в случае положительного результата 1. More expensive than other standard fecal tests. 2. Positive results require follow-up colonoscopy	Не изучена Not evaluated	48,2	79,3	11,2—14,0 (для больших аденом) 11.2—14.0 (for large adenomas)	98,9
Циркулиру- ющие опухолевые клетки Circulating tumor cells	Перспективная методика Promising method	Требуется дальнейшие исследования Requires more studies	Не изучена Not evaluated	—	86,9	76,6	97,3

Примечание. КРР – колоректальный рак.
Note. CRC – colorectal cancer.

КТ-колонография имеет преимущества по сравнению с колоноскопией и в отношении безопасности. Так, по данным метаанализа при проведении однократной КТ-колонографии не зарегистрировано ни одного случая перфорации кишечника, при проведении же повторной — 0,02 случая на 1000 [17].

К числу недостатков метода нужно отнести высокую стоимость и невозможность морфологической верификации диагноза.

Заключение

Сравнение методов скрининга КРР представлено в табл. 2.

В нашей стране скрининг КРР проходит в соответствии с приказом о диспансеризации, вступившим в силу 1 января 2018 г. [2]. К сожалению, меры, прописанные стандартами в России, несмотря на корректировку, имевшую место в начале этого года (на смену бензидиновому или гваяковому тесту пришел FIT, уменьшился возрастной интервал для проведения скрининговых мероприятий, а также исключено проведение ультразвукового исследования органов брюшной полости и малого таза на предмет исключения новообразований в возрасте от 39 лет 1 раз в 6 лет) [2], все еще не соответствуют общемировым стандартам (см. табл. 1) и недостаточны для ранней диагностики КРР. Фактически, однократно получив отрицательный анализ на скрытую кровь, пациент дальше не обследуется 2 года до следующей диспансеризации.

Таким образом, ни один из доступных сейчас тестов не является идеальным, в то же время ряд стран создают оптимальные программы скрининга для национального здравоохранения, которые могут значительно различаться (см. табл. 1). В качестве примера можно взять показатель возраста начала скрининга. В рекомендациях US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer возраст начала скрининга, как и в большинстве других рекомендаций, находится на отметке в 50 лет, однако для афроамериканской популяции данный порог снижен до 45 лет. Анализ заболеваемости КРР в США за последние годы выявил увеличение числа случаев заболевания в относительно молодом возрасте, что заставило пока только 1 медицинское общество — American Cancer

Society — изменить начальный возраст скрининга КРР с 50 до 45 лет для всего населения независимо от расы [8]. Однако в других странах и даже в некоторых рекомендациях других обществ в США возраст начала скрининга пока остается равным 50 лет (см. табл. 1). В Канаде предпочтительный возраст скрининга КРР составляет 64–74 года [5]. В РФ возраст начала диспансеризации для выявления КРР — 49 лет. Изменение возрастного ценза начала скрининга в каждой стране, по-видимому, должно основываться на собственных популяционных данных, что в условиях российской действительности сделать крайне затруднительно.

Еще одной трудностью, с которой сталкиваются национальные системы здравоохранения, является нежелание населения участвовать в скрининге. Эта проблема особенно актуальна для РФ. А ведь именно степень покрытия скринингом населения и определяет эффективность данного подхода в снижении заболеваемости и смертности от КРР. Но тому вопросу, как повысить желание населения участвовать в скрининге, можно посвятить отдельную статью.

Следует отметить, что любой метод скрининга связан со значительным числом ложноположительных результатов, которые приводят к необходимости выполнения колоноскопии. Следовательно, при массовом внедрении скрининга резко возрастет нагрузка на эндоскопическую службу. И готовность эндоскопистов — это еще одна проблема, которую придется решать организаторам здравоохранения.

В заключение хотелось бы еще раз подчеркнуть, что КРР относится к тем немногим опухолям, при которых скрининг не только неоспоримо доказал свою эффективность в плане выявления заболевания на ранних стадиях и уменьшения смертности от данной патологии, но и является методом первичной профилактики, т. е. приводит к уменьшению заболеваемости КРР. И ситуация в нашей стране, где скрининг КРР до сих пор проводится лишь в нескольких регионах — и то только в качестве пилотных проектов, демонстрирует колоссальную ошибку в мышлении организаторов здравоохранения. Последние обязаны понимать, что необходимо внедрять скрининг КРР на всей территории страны.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):394–424. PMID: 30207593. DOI: 10.3322/caac.21492.
2. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 26 октября 2017 г. № 869н «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 869n dated October 26, 2017 "On the approval of the procedure for regular medical examination in certain groups of adults". (In Russ.)].
3. Labianca R., Nordlinger B., Beretta G.D. et al. Clinical practice guidelines Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24(Suppl 6):vi64–72. PMID: 24078664. DOI: 10.1093/annonc/mdt354.
4. GGPO. Evidenced-based Guideline for Colorectal Cancer, long version 1.0. Ber-

- lin, 2014. Available at: http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/021_D_Ges_fuer_Verdauungs-_und_Stoffwechselkrankheiten/021-007_S3_Colorectal_Cancer_2015_03-extended.pdf.
5. Bacchus C.M., Dunfield L., Gorber S.C. et al. Recommendations on screening for colorectal cancer in primary care. *CMAJ* 2016;188(5):340–8. PMID: 26903355. DOI: 10.1503/cmaj.151125.
6. National Comprehensive Cancer Network Guidelines, version 2.2017. Colorectal Cancer Screening. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx.
7. Bibbins-Domingo K., Grossman D.C., Curry S.J. et al. Screening for Colorectal Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2016;315(23):2564–75. PMID: 27304597. DOI: 10.1001/jama.2016.5989.
8. Guerra C.E., LaMonte S.J., Etzioni R. et al. Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin* 2018;68(4):250–81. DOI: 10.3322/caac.21457.
9. Rex D.K., Boland C.R., Domonitz J.A. et al. Colorectal Cancer Screening Recommendations for physicians and patients from the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Am J Gastroenterol* 2017;112(7):1016–30. DOI: 10.1038/ajg.2017.174.
10. Sung J.J., Ng S.C., Chan F.K. et al. An updated Asia Pacific Consensus Recommendations on colorectal cancer screening. *Gut* 2015;64(1):121–32. PMID: 24647008. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-306503.
11. Fang J.Y., Zheng S., Jiang B. et al. Consensus on the Prevention, Screening, Early Diagnosis and Treatment of Colorectal Tumors in China: Chinese Society of Gastroenterology. *Gastrointest Tumors* 2014;1(2):53–75. PMID: 26672726. DOI: 10.1159/000362585.
12. Hamzehzadeh L., Yousefi M., Ghaffari 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.
13. Davies R.J., Miller R., Coleman N. Colorectal cancer screening: prospects for molecular stool analysis. *Nat Rev Cancer* 2005;5(3):199–209. PMID: 15738983. DOI: 10.1038/nrc1545.
14. Hassan C., Giorgi Rossi P., Camilloni L. et al. Meta-analysis: adherence to colorectal cancer screening and the detection rate for advanced neoplasia, according to the type of screening test. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36(10):929–40. PMID: 23035890. DOI: 10.1111/apt.12071.
15. Telford J.J., Levy A.R., Sambrook J.C. et al. The cost-effectiveness of screening for colorectal cancer. *CMAJ* 2010;182(12):1307–13. PMID: 20624866. DOI: 10.1503/cmaj.090845.
16. Cooper G.S., Kou T.D., Rex D.K. Complications following colonoscopy with anesthesia assistance: a population-based analysis. *JAMA Intern Med* 2013;173(7):551–6. PMID: 23478904. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.2908.
17. Fitzpatrick-Lewis D., Ali M.U., Warren R. et al. Screening for Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Colorectal Cancer*. *Clin Colorectal Cancer* 2016;15(4):298–313. DOI: 10.1016/j.clcc.2016.03.003.
18. Schoen R.E., Machicado J.D. Detection of advanced neoplasia with FIT versus flexible sigmoidoscopy versus colonoscopy: more is more. *Dig Dis Sci* 2015;60(5):1123–5. PMID: 25701322. DOI: 10.1007/s10620-015-3583-2.
19. Holme O., Loberg M., Kalager M. et al. Long-term effectiveness of sigmoidoscopy screening on colorectal cancer incidence and mortality in women and men: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2018;168(11):775–82. DOI: 10.7326/M17-1441.
20. Rockey D.C., Paulson E., Niedzwiecki D. et al. Analysis of air contrast barium enema, computed tomographic colonography, and colonoscopy: prospective comparison. *Lancet* 2005;365(9456):305–11. PMID: 15664225. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)17784-8.
21. Van Gossum A., Munoz-Navas M., Fernandez-Urien I. et al. Capsule endoscopy versus colonoscopy for the detection of polyps and cancer. *N Engl J Med* 2009;361(3):264–70. PMID: 19605831. DOI: 10.1056/NEJMoa0806347.
22. Eliakim R., Yassin K., Niv Y. et al. Prospective multicenter performance evaluation of the second-generation colon capsule compared with colonoscopy. *Endoscopy* 2009;41(12):1026–31. PMID: 19967618. DOI: 10.1055/s-0029-1215360.
23. Goede S.L., Rabeneck L., Ballegoijen M. et al. Harms, benefits and costs of fecal immunochemical testing versus guaiac fecal occult blood testing for colorectal cancer screening. *PLoS One* 2017;12(3):e0172864. DOI: 10.1371/journal.pone.0172864.
24. Allison J.E., Tekawa I.S., Ransom L.J., Adrain A.L. A comparison of fecal occult-blood tests for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 1996;334(3):155–9. PMID: 8531970. DOI: 10.1056/NEJM199601183340304.
25. Lieberman D. Colon cancer screening and surveillance controversies. *Curr Opin Gastroenterol* 2009;25(5):422–7. PMID: 19465849. DOI: 10.1097/MOG.0b013e32832d1e2a.
26. Ahlquist D.A., Klee G.G., McGill D.B., Elleson R.D. Colorectal cancer detection in the practice setting. Impact of fecal blood testing. *Arch Intern Med* 1990;150(5):1041–5. PMID: 2331185.
27. Van Dam L., Kuipers E.J., van Leerdam M.E. Performance improvements of stool-based screening tests. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010;24(4):479–92. PMID: 20833351. DOI: 10.1016/j.bpg.2010.03.009.
28. Li S., Wang H., Hu J. et al. New immunochemical fecal occult blood test with two consecutive stool sample testing is a cost-effective approach for colon cancer screening: results of a prospective multicenter study in Chinese patients. *Int J Cancer* 2006;118(12):3078–83. PMID: 16425283. DOI: 10.1002/ijc.21774.
29. Toth K., Sipos F., Kalmar A. et al. Detection of methylated SEPT9 in plasma is a reliable screening method for both left- and right-sided colon cancers. *PLoS One* 2012;7(9):e46000. PMID: 23049919. DOI: 10.1371/journal.pone.0046000.
30. Steele R.J., McClements P., Watling C. et al. Interval cancers in a FOBT-based colorectal cancer population screening programme: implications for stage, gender and tumour site. *Gut* 2012;61(4):576–81. PMID: 21930729. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300535.
31. Brenner H., Haug U., Hundt S. Sex differences in performance of fecal occult blood testing. *Am J Gastroenterol* 2010;105(11):2457–64. PMID: 20700114. DOI: 10.1038/ajg.2010.301.
32. Van Rossum L.G., van Rijn A.F., Laheij R.J. et al. Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population. *Gastroenterology* 2008;135(1):82–90. PMID: 18482589. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.03.040.
33. Ahlquist D.A., Sargent D.J., Loprinzi C.L. et al. Stool DNA and occult blood testing for screen detection of colorectal neoplasia. *Ann Intern Med* 2008;149(7):441–50. PMID: 18838724.
34. Pignone M., Campbell M.K., Carr C., Phillips C. Meta-analysis of dietary restriction during fecal occult blood testing. *Eff Clin Pract* 2001;4(4):150–6. PMID: 11525101.
35. Rozen P., Levi Z., Hazai R. et al. Quantitative colonoscopic evaluation of relative efficiencies of an immunochemical faecal occult blood test and a sensitive guaiac test for detecting significant colorectal neoplasms. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29(4):450–7. PMID: 19035980. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03898.x.
36. Parra-Blanco A., Gimeno-Garcia A.Z., Quintero E. et al. Diagnostic accuracy of immunochemical versus guaiac faecal occult blood tests for colorectal cancer screening. *J Gastroenterol* 2010;45(7):703–12. PMID: 20157748. DOI: 10.1007/s00535-010-0214-8.
37. Park D.I., Ryu S., Kim Y.H. et al. Comparison of guaiac-based and quantitative immunochemical fecal occult blood testing in a population at average risk undergoing colorectal cancer screening.

- Am J Gastroenterol 2010;105(9):2017–25. PMID: 20502450. DOI: 10.1038/ajg.2010.179.
38. 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.
 39. Shapiro J.A., Bobo J.K., Church T.R. et al. A comparison of fecal immunochemical and high-sensitivity guaiac tests for colorectal cancer screening. Am J Gastroenterol 2017;112(11):1728–35. PMID: 29016558. DOI: 10.1038/ajg.2017.285.
 40. Asteria C.R., Pucciarelli S., Gerard L. et al. The impact of colorectal screening program on the detection of right-sided colorectal cancer. A 5-year cohort study in the Mantua District. Int J Colorectal Dis 2015;30(12):1627–37. PMID: 26255258. DOI: 10.1007/s00384-015-2352-1.
 41. Guittet L., Bouvier V., Mariotte N. et al. Performance of immunochemical faecal occult blood test in colorectal cancer screening in average-risk population according to positivity threshold and number of samples. Int J Cancer 2009;125(5):1127–33. PMID: 19431212. DOI: 10.1002/ijc.24407.
 42. Chambers J.A., Callander A.S., Grangeret R., O'Carroll R.E. Attitudes towards the Faecal Occult Blood Test (FOBT) versus the Faecal Immunochemical Test (FIT) for colorectal cancer screening: perceived ease of completion and disgust. BMC Cancer 2016;16:96. PMID: 26872450. DOI: 10.1186/s12885-016-2133-4.
 43. Denters M.J., Deutekom M., Bossuyt P.M. et al. A feces collection paper does not enhance participation in a fecal immunochemical test-based colorectal cancer screening program: randomized clinical trial. Eur J Cancer Prev 2013;22(4):299–304. PMID: 23169243. DOI: 10.1097/CEJ.0b013e32835b3882.
 44. Church T.R., Wandell M., Lofton-Day C. et al. Prospective evaluation of methylated SEPT9 in plasma for detection of asymptomatic colorectal cancer. Gut 2014;63(2):317–25. PMID: 23408352. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-304149.
 45. Михайлова Е.И., Шуляк Ж.В. Прогнозирование нозологической формы наиболее распространенной органической патологии кишечника на основе фекального лактоферрина и иммунохимического теста на скрытую кровь в кале. Колопроктология 2015;1(51):127–8. [Mikhaylova E.I., Shulyak Zh.V. Predicting the nosological form of the most common organic intestinal pathology using fecal lactoferrin and immunochemical fecal occult blood test. Koloproktologiya = Coloproctology 2015;1(51):127–8. (In Russ.)].
 46. Михайлова Е.И., Филипенко Н.В. Диагностическая значимость фекального лактоферрина и гваяковой пробы в выявлении колоректального рака. Колопроктология 2011;3(37):90–1. [Mikhaylova E.I., Filipenko N.V. Diagnostic value of fecal lactoferrin and guaiac tests in the detection of colorectal cancer. Koloproktologiya = Coloproctology 2011;3(37):90–1. (In Russ.)].
 47. Ned R.M., Melillo S., Marrone M. Fecal DNA testing for colorectal cancer screening: The colosure test. PLoS Curr 2011;3:RRN1220. DOI: 10.1371/currents.RRN1220.
 48. Ahlquist D.A., Taylor W.R., Mahoney D.W. et al. The stool DNA test is more accurate than the plasma septin 9 Test in detecting colorectal neoplasia. Clin Gastroenterol Hepatol 2012;10(3):272–7. PMID: 22019796. DOI: 10.1016/j.cgh.2011.10.008.
 49. Imperiale T.F., Ransohoff D.E., Itzkowitz S.H. et al. Fecal DNA vs. fecal occult blood for colorectal cancer screening in an average-risk population. N Engl J Med 2004;351(26):2704–14. PMID: 15616205. DOI: 10.1056/NEJMoa033403.
 50. Imperiale T.F., Ransohoff D.E., Itzkowitz S.H. et al. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. N Engl J Med 2014;370(14):1287–97. PMID: 24645800. DOI: 10.1056/NEJMoa1311194.
 51. Berger B.M., Schroy P.C., Dinh T.A. Screening for colorectal cancer using a multitarget stool DNA test: modeling the effect of the intertest interval on clinical effectiveness. Clin Colorectal Cancer 2016;15(3):e65–74. DOI: 10.1016/j.clcc.2015.12.003.
 52. Itzkowitz S.H., Brand R., Jandorf L. et al. A simplified, non-invasive stool DNA test for colorectal cancer detection. Am J Gastroenterol 2008;103(11):2862–70. PMID: 18759824. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.02088.x.
 53. Boynton K.A., Summerhayes I.C., Ahlquist D.A., Shuber A.P. DNA integrity as a potential marker for stool-based detection of colorectal cancer. Clin Chem 2003;49(7):1058–65. PMID: 12816901.
 54. Бутрович Г.М., Мирлина Е.Д., Грозов Р.В. и др. ПЦР-анализ фекальной ДНК для скрининга колоректального рака. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова 2014;21(4):58–9. [Butrovich G.M., Mirlina E.D., Grozov R.V. et al. PCR analysis of fecal DNA for colorectal cancer screening. Uchenye zapiski SPbGMU im. akad. I.P. Pavlova = Journal of the I.P. Pavlov Saint Petersburg State Medical University 2014;21(4):58–9. (In Russ.)].
 55. Kopeski M.S., Benko F.A., Borys D.J. et al. Somatic mutation screening: identification of individuals harboring KRAS mutations with the use of plasma DNA. J Natl Cancer Inst 2000;92(11):918–23. PMID: 10841827.
 56. Tsai W.-S., Ningaonkar A., Segurado O. et al. Prospective clinical study of circulating tumor cells for colorectal cancer screening. J Clin Oncol 2018;36(Suppl 4S):abstr 556. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.4_suppl.556.
 57. Pickhardt P.J., Hassan C., Halligan S., Marmo R. Colorectal cancer: CT colonography and colonoscopy for detection—systematic review and meta-analysis. Radiology 2011;259(2):393–405. PMID: 21415247. DOI: 10.1148/radiol.11101887.
 58. Johnson C.D., Chen M.-H., Toledano A.Y. et al. Accuracy of CT colonography for detection of large adenomas and cancers. N Engl J Med 2008;359(12):1207–17. PMID: 18799557. DOI: 10.1056/NEJMoa0800996.
 59. De Haan M.C., van Gelder R.E., Graser A. et al. Diagnostic value of CT-colonography as compared to colonoscopy in an asymptomatic screening population: a meta-analysis. Eur Radiol 2011;21(8):1747–63. PMID: 21455818. DOI: 10.1007/s00330-011-2104-8.
 60. Ristvedt S.L., McFarland E.G., Weinstock L.B., Thyssen E.P. Patient preferences for CT colonography, conventional colonoscopy, and bowel preparation. Am J Gastroenterol 2003;98(3):578–85. PMID: 12650790.

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>

А.А. Трякин/A.A. Tryakin: <https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>

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

Статья поступила: 22.10.2018. **Принята к публикации:** 26.11.2018.

Article received: 22.10.2018. **Accepted for publication:** 26.11.2018.

Эпидемиология и статистика рака анального канала (обзор литературы)

Л.Е. Комарова, Ю.А. Барсуков

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

Контакты: Людмила Егоровна Комарова orgotdel@ronc.ru

За последние десятилетия отмечается рост заболеваемости раком анального канала. Анализ показал, что развитие данной формы рака в большинстве случаев определяется такими факторами, как поражение вирусом папилломы человека, значительное число половых партнеров, половые взаимоотношения (гомосексуализм у мужчин), положительные результаты влажных мазков по Папаниколау, курение.

Ключевые слова: рак анального канала, вирус папилломы человека, факторы риска, анальная интраэпителиальная неоплазия

Для цитирования: Комарова Л.Е., Барсуков Ю.А. Эпидемиология и статистика рака анального канала (обзор литературы). Онкологическая колопроктология 2018;8(4):30–3.

DOI: 10.17650/2220-3478-2018-8-4-30-33

Epidemiology and statistics of anal cancer (literature review)

L.E. Komarova, Yu.A. Barsukov

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

In recent decades, there has been a marked increase in the incidence of anal cancer. The main risk factors for anal cancer include human papillomavirus infection, promiscuity, homosexuality in men, positive Papanicolaou test, and smoking.

Key words: anal cancer, human papillomavirus, risk factors, anal intraepithelial neoplasia

For citation: Komarova L.E., Barsukov Yu.A. Epidemiology and statistics of anal cancer (literature review). Onkologicheskaya Kolo-proktologiya = Colorectal Oncology 2018;8(4):30–3.

Рак анального канала является достаточно редким заболеванием в основной популяции, и средние показатели по миру составляют 1 случай на 100 тыс., по другим данным — не более 6 % от общего числа злокачественных новообразований аноректальной зоны. Глобально, по оценкам специалистов, показатель заболеваемости нарастает в более развитых странах мира, и ежегодно ожидается до 27 тыс. новых случаев [1]. Частота встречаемости в различных регионах мира колеблется от 0,2 до 0,9 случая на 100 тыс. населения, соотношение мужчины/женщины по разным данным составляет от 1:2 до 1:7 [2]. В индустриально развитых странах частота встречаемости приближается к 1 случаю на 100 тыс. населения, в США регистрируется около 3,5 тыс. случаев рака анального канала в год. В Азии и на Востоке рак анального канала выявляется крайне редко [3], и средний возраст больных составляет 50 лет, в то время как в Европе — 63 года [4], причем

в Европе среди заболевших преобладают женщины в отношении 1:3 или даже 1:6.

В российских онкологических справочниках статистика по раку данной локализации представлена вместе со сведениями о раке прямой кишки и ректосигмоидного соединения. Судить об истинной заболеваемости и других показателях относительно анального рака в целом по России пока не представляется возможным. Имеются опубликованные данные по Краснодарскому краю, где доля анального рака в структуре заболеваемости сохраняется на уровне 0,7 %. По данным популяционного регистра Краснодарского края заболеваемость раком анального канала за период 1996–2010 гг. составляла 0,5 % на 100 тыс. населения края [5], и в последующие годы отмечался ее устойчивый рост до 0,7 % на 100 тыс. населения [6]. Женщин данная форма рака поражает в 3–7 раз чаще, причем вполне возможно сосуществование рака ануса одновременно со злокачественной опухолью шейки

матки и наружных половых органов, что, скорее всего, можно объяснить инфицированностью вирусами папилломы человека (ВПЧ) отдельных типов. Данные типы вирусов признаны инициаторами рака тела матки и слизистой оболочки ротовой полости. Отмечена высокая частота рака ануса у пациентов, перенесших трансплантацию какого-либо органа и долгое время получавших специальную иммуносупрессорную терапию [6]. В настоящее время ВПЧ рассматриваются как этиологический фактор в развитии аногенитального рака человека. За последние десятилетия отмечается стремительный рост распространенности данной формы рака, особенно в группе мужчин с нетрадиционной половой ориентацией и среди лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Заболеваемость анальным раком у гомосексуалистов и ВИЧ-инфицированных больных в 3 раза превышает самые высокие показатели заболеваемости раком шейки матки в мире [7]. Показатель заболеваемости данной формой рака в основной популяции в настоящее время достаточно низок, однако за последние 30 лет он возрос с 10 до 20 случаев на 1 млн. Наиболее высокую заболеваемость связывают с женским населением, инфицированным ВПЧ, частой сменой и числом половых партнеров на протяжении жизни женщины, генитальными бородавками, курением, рецептивным анальным сексом и ВИЧ-инфицированностью [8]. Таким образом, с этиологической точки зрения рак анального канала имеет больше сходства со злокачественными новообразованиями женских половых органов, чем с опухолями желудочно-кишечного тракта [8]. Показатели заболеваемости раком анального канала среди одиноких мужчин в 6 раз выше по сравнению с женатыми мужчинами, а среди населения моложе 35 лет данная форма рака чаще встречается у мужчин по сравнению с женщинами [9].

Значительный прогресс в понимании патофизиологии и природы анального рака произошел в 1960 г. Ранее этот вид злокачественного образования рассматривался как хроническое перианальное воспаление, и назначалось рутинное лечение в виде брюшно-промежностной резекции с необходимостью выполнения колостомии [10]. В результате тщательно проведенных эпидемиологических исследований в настоящее время стало известно, что рак анального канала ассоциирован с ВПЧ-инфекцией, и потому лечение, вероятнее всего, у большинства больных нужно проводить с сохранением анального сфинктера [8]. Плоскоклеточный рак составляет >70 % случаев, и его распространенность нарастает на 1–3 % в год в развивающихся странах. Группы высокого риска, ассоциированные с ВПЧ, могут обнаруживаться в 80–90 % всех случаев плоскоклеточного рака, занимая 2-е место по частоте ассоциации с ВПЧ-инфекцией после рака шейки матки. ВПЧ 16-го типа может определяться в 90 % случаев при ВПЧ-положительных вариантах анального рака [11].

Исследования случай-контроль показали, что такие факторы риска, как гомосексуализм и значительное число половых партнеров, имеют устойчивую взаимосвязь с риском развития рака анального канала. Другие факторы риска включают иммунодефицит и употребление табака [8]. Факторами риска, связанными с развитием рака анального канала у женщин, рассматривают наличие более 10 сексуальных партнеров (относительный риск (risk ratio, RR) 8,5), наличие бородавок в анальной зоне (RR 11,7) и анальные половые акты в возрасте до 30 лет (RR 3,4). В этой же популяции женщин ДНК ВПЧ была обнаружена методом полимеразной цепной реакции в 88 % опухолей из числа 394 пациенток с анальным раком. Имеется значительное число публикаций, связывающих анальный рак и рак шейки матки [12]. Ассоциация между раком шейки матки и раком анального канала так же отчетлива, как между раком шейки матки и раком вульвы [13]. Таким образом, рак анального канала в настоящее время оценивается как заболевание, передающееся половым путем и клинически способное проявляться развитием бородавок в анальном канале и инфицированностью ВПЧ онкогенных подтипов. Решение вопроса о роли ВПЧ-инфекции в прогрессировании опухоли в настоящее время требует проведения интенсивных исследований в этом направлении. Растущее число ВИЧ-инфицированных больных с длительным периодом выживаемости представляет собой популяцию риска. В будущем цитологический скрининг мужчин-гомосексуалистов по методу Папаниколау может помочь в идентификации групп лиц с высокодифференцированной дисплазией и тем самым предотвращать развитие рака анального канала [14]. Скрининг может повлиять как на снижение заболеваемости, так и на вероятность смерти от рака анального канала. Профилактика и раннее обнаружение являются решающими факторами при выявлении предопухолевых аденом и ранних стадий рака. Прогноз заболевания существенно зависит от стадии процесса на момент первоначальной диагностики [15].

В связи с распространением анальной интраэпителиальной неоплазии в различных странах мира, особенно в группах лиц высокого риска, все чаще выносятся на обсуждение вопрос о разработке и проведении скрининговых программ. В настоящее время группу высокого риска составляют мужчины нетрадиционной ориентации, больные, положительные к ВИЧ, и лица с иммунодепрессией. В ряде исследований с большим периодом прослеженности было показано, что прогрессирование плоскоклеточного интраэпителиального поражения в инвазивный рак составляет приблизительно 5 % случаев, но этот показатель значительно выше у лиц, входящих в группу высокого риска. По мнению ряда специалистов, становится необходимым привлечение лиц из групп высокого риска к участию в цитологическом скрининге,

к прохождению физикального обследования, включающего пальцевой ректальный осмотр и стандартную аноскопию. Аноскопия с высоким разрешением может быть рассмотрена в качестве метода скрининга, хотя пока еще не решены вопросы соотношения стоимость/эффективность [16].

Благодаря проведенным в последние 20 лет эпидемиологическим исследованиям сформировалось современное понимание причин происхождения плоскоклеточного рака анального канала. В большинстве случаев возникновение данной формы неоплазии следует рассматривать как следствие сексуальной или иным путем приобретенной инфекции в слизистой оболочке анального канала. К этим типам вирусов относятся ВПЧ, хорошо известные при возникновении рака шейки матки. Изучение опухолевой ткани больных в клиниках Дании и Швеции с помощью метода полимеразной цепной реакции показало, что большинство случаев плоскоклеточного рака анального канала (90 % — у женщин, 100 % — у гомосексуалистов, 56 % — у гетеросексуальных мужчин) положительны к тем типам ВПЧ, которые ассоциируются с высоким риском развития рака шейки матки. Образцы опухолевой ткани из контрольной группы больных с аденокарциномой прямой кишки были неизменно отрицательны к ВПЧ [11]. Специалисты считают, что скрининг рака анального канала особенно важен среди ВПЧ-положительных мужчин, предпочитающих секс с мужчинами, и предлагают обсудить идею внедрения самообследования или обследования партнерами, хотя и возникают сомнения относительно надежности данных методов, учитывая вероятность динамической смены партнеров [17].

По данным J.J. Ong и соавт., большинство современных клинических подходов применительно к ранней диагностике рака анального канала происходят из полученного опыта рутинного скрининга рака шейки матки. Биология рака шейки матки схожа с биологией анального рака [18]. Применение рутинного скрининга делает возможным выявлять рак анального канала на ранних стадиях, а также ему предшествующие поражения. В настоящее время отсутствуют

консенсус по выбору методов скрининга между национальными сообществами специалистов. Малое число случаев рака анального канала в основной популяции препятствует применению рутинного скрининга, а скрининг в отобранной популяции может быть рассмотрен как правильно избранная стратегия. На сегодняшний день в число потенциальных скрининговых методов входят пальцевой ректальный осмотр, тестирование анального канала по Папаниколау, тестирование на наличие ВПЧ и аноскопия с высокой разрешающей способностью [18].

По данным O. Shafey и соавт. (2003), до 93 % случаев анального рака ассоциированы с наличием ВПЧ [19]. Скрининг рака анального канала с применением регулярного осмотра ануса при рутинном лечении ВИЧ-инфицированных мужчин, отдающих предпочтение сексу с мужчинами в возрасте ≥ 50 лет, с использованием в дальнейшем современных стандартов лечения будет соответствовать соотношению стоимость/эффективность [20]. По мнению C. Czosk-Murray и соавт., регулярное пальцевое аноректальное исследование рассматривается как метод скрининга, рекомендуемый многими экспертами. Необходимо изучение эффективности, приемлемости и соотношения стоимость/эффективность данного метода и его роли в скрининге анального канала [20]. Модели скрининга для групп высокого риска ВИЧ-положительных мужчин и имеющих половые отношения с мужчинами оказались слишком затратными с позиции соотношения стоимость/эффективность. Анализ стоимости и эффективности показал малую вероятность того, что скрининг лиц из групп высокого риска будет способствовать улучшению состояния здоровья за разумные деньги. В настоящее время наши знания эпидемиологии и природы происхождения рака анального канала несколько ограничены и, кроме того, мы обладаем недостаточным количеством доказательств об эффективности скрининговых программ в данной области [21]. Современные рекомендации относительно популяционного скрининга опубликованы значительным числом исследователей, однако выбор метода скрининга пока остается дискуссионной проблемой.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. De Martel C., Ferlay J., Franceschi S. et al. Global Burden of Cancer attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol* 2012;136(60):607–15. PMID: 22575588. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70137-7.
2. Рыбаков Е.Г. Выбор метода лечения плоскоклеточного рака анального канала. Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2001. 120 с. [Rybakov E.G. Choosing an optimal treatment for anal squamous cell carcinoma. Summary of thesis ... of candidate of medical science. Moscow, 2001. 120 p. (In Russ.)].
3. Рак анального канала. Доступно по: <http://medznate.ru/does/index-25491.html>. [Anal canal cancer. Available at: <http://medznate.ru/does/index-25491.html>. (In Russ.)].
4. NCCN Practice Guidelines in Oncology, v.1.2008. Anal cancer. Available at: <http://www.cancer.com/canal.htm>.
5. Потемин С.Н., Казанцева М.В., Элизбарян И.С. и др. Эпидемиология колоректального рака в Краснодарском крае. Современная онкология 2012;4:53–5. [Potemin S.N., Kazantseva M.V., Elizbaryan I.S. et al. Colorectal cancer epidemiology in the Krasnodar region. *Sovremennaya onkologiya* = Current Oncology 2012;4:53–5. (In Russ.)].
6. Казанцева М.В., Тесленко Л.Г., Цокур И.В. и др. Распространенность

- злокачественных новообразований в Краснодарском крае в 2006–2010 годы. Информационно-аналитические материалы. Краснодар, 2011. С. 11. [Kazantseva M.V., Teslenko L.G., Tsokur I.V. et al. Prevalence of malignant tumors in the Krasnodar region in 2006–2010. Information and analytical materials. Krasnodar, 2011. P. 11. (In Russ.)].
7. Stanley M.A., Winder D.M., Sterling J.C. et al. HIV infection, anal intra-epithelial neoplasia (AIN) and anal cancer: current issues BMC Cancer 2012;12:398. PMID: 22958276. DOI: 10.1186/1471-2407-12-398.
8. Gupta A.K., Gupta A.K., Gupta A. et al. Cancers of anal canal: A review article. Int J Res Med Sci 2015;2(2):58–64.
9. Childe Hassan. Anal or anal canal cancer. NCCN Practice Guidelines in Oncology. V. 1.2009. Available at: <http://www.Aboutcancer.com/canal.htm>.
10. Klotz R.G.Jr., Pamukcoglu T., Souillard D.H. Transitional cloacogenic carcinoma of the anal canal. Clinicopathologic study of three hundred seventy-three cases. Cancer 1967;20(10):1727–45. PMID: 6058180.
11. Ong J.J., Chen M., Grulich A.E. et al. Regional and national guideline recommendations for digital ano-rectal examination as a means for anal cancer screening in HPV positive men who have sex with men: a systemic review. BMC Cancer 2014;14:557. PMID: 25081485. DOI: 10.1186/1471-2407-14-557.
12. Northfelt D.W. Cervical and anal neoplasia and HPV infection in persons with HIV infection. Oncology 1994;8(1):32–7. PMID: 8123446.
13. Melbye M., Sprogel P. Aetiological parallel between anal cancer and cervical cancer. Lancet 1991;338(8768):657–9. PMID: 1679474.
14. Gervaz P. Carcinoma of the anus. Introduction, etiology and pathology. Available at: <http://www.health.am/cr/carcinoma-of-the-anus/>.
15. Kolligs F.T. Diagnostic and epidemiology of colorectal cancer. Visc Med 2016;32(3):158–64. PMID: 27493942. DOI: 10.1159/000446488.
16. Long K.C., Menon R., Bastawrons A., Billingham R. Screening, surveillance and treatment of anal intraepithelial neoplasia. Clin Colon Rectal Surg 2016;29(1):57–64. PMID: 26929753. DOI: 10.1055/s-0035-1570394.
17. Leeds I.L., Fang S.H. Anal cancer and intraepithelial neoplasia screening: a review. World J Gastrointest Surg 2016;8(1):41–51. PMID: 26843912. DOI: 10.4240/wjgs.v8.i1.41.
18. Ong J.J., Fairley C.K., Carroll S. et al. Cost-effectiveness of screening for anal cancer using regular digital ano-rectal examinations in men who have sex with men living with HIV. J Int AIDS Soc 2016;19(1):20514–6. PMID: 26942721. DOI: 10.7448/IAS.19.1.20514.
19. Shafey O., Dolwick S., Guidon G.E. et al. Tobacco control country profiles. 2nd edn. Atlanta (GA): American Cancer Society, WHO, International Union Against Cancer, 2003.
20. Czosk-Murray C., Karnon J., Jones R. et al. Cost-effectiveness of screening high-risk HIV-positive men who have sex with men (MSM) and HIV-positive women for anal cancer. Health Technol Assess 2010;14(53):iii–iv, ix–x, 1–101. PMID: 21083999. DOI: 10.3310/hta14530.
21. Frisch M. On the etiology of anal squamous carcinoma. Dan Med Bull 2002;49(3):194–209. PMID: 12238281.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Статья поступила: 26.10.2018. **Принята к публикации:** 29.11.2018.

Article received: 26.10.2018. **Accepted for publication:** 29.11.2018.

Новые препараты в лечении метастатического колоректального рака: обзор литературы

М.В. Забелин¹, С.С. Гордеев², С.О. Кочкина², А.А. Костин¹, А.А. Феденко³, Л.О. Петров⁴, Е.В. Гамеева³

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России;
Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

³Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

⁴Медицинский радиологический научный центр им А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249036 Обнинск, ул. Королева, 4

Контакты: Максим Васильевич Забелин maximzabelin@mail.ru

В статье представлен обзор препаратов для лечения метастатического колоректального рака, находящихся в фазе клинических исследований. Представлены данные о возможных комбинациях, перспективах использования в различных линиях терапии. Помимо новых вариантов ингибиторов VEGF и EGFR рассматриваются молекулы с принципиально новыми механизмами действия, которые могут значительно расширить арсенал лекарственного лечения и потенциально увеличить число возможных линий терапии.

Ключевые слова: колоректальный рак, химиотерапия, таргетные препараты, ингибиторы EGFR, ингибиторы VEGF

Для цитирования: Забелин М.В., Гордеев С.С., Кочкина С.О. и др. Новые препараты в лечении метастатического колоректального рака: обзор литературы. Онкологическая колопроктология 2018;8(4):34–46.

DOI: 10.17650/2220-3478-2018-8-4-34-46

New therapeutic agents for metastatic colorectal cancer: literature review

M.V. Zabelin¹, S.S. Gordeev², S.O. Kochkina², A.A. Kostin¹, A.A. Fedenko³, L.O. Petrov⁴, E.V. Gameeva³

¹National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

²N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;
24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

³P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Radiology Research Center,
Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

⁴A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiology Center,
Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249036, Russia

This article provides an overview of drugs for metastatic colorectal cancer that are currently being evaluated in clinical trials. We discuss possible drug combinations and outlooks of their use in different lines of therapy. In addition to VEGF and EGFR inhibitors, we describe the molecules with fundamentally new mechanisms of action that can significantly expand the list of anticancer agents and increase the number of possible lines of therapy.

Key words: colorectal cancer, chemotherapy, targeted drugs, EGFR inhibitors, VEGF inhibitors

For citation: Zabelin M.V., Gordeev S.S., Kochkina S.O. et al. New therapeutic agents for metastatic colorectal cancer: literature review. Onkologicheskaya Koloproktologiya = Colorectal Oncology 2018;8(4):34–46.

Введение

В большинстве случаев единственным методом лечения метастатического колоректального рака (КРР) является системная терапия, основной задачей которой является повышение частоты резектабельности метастазов и, соответственно, увеличение выживаемости пациентов при сохранении качества их жизни [1]. При этом эффективность имеющихся

схем лечения КРР нельзя считать полностью удовлетворительной, в связи с чем необходим поиск новых, более дифференцированных подходов к терапии [2–4]. Таким образом, проведен обзор данных литературы на тему основных путей совершенствования методологий терапевтического лечения КРР, выявлены перспективные направления в данной области.

Общие принципы химиотерапии метастатического колоректального рака

В 1-й линии терапии применение 5-фторурацила и лейковорина показало медиану общей выживаемости (ОВ) в 12,5 мес, а назначение в монотерапии капецитабина — 13,3 мес, причем пероральный прием капецитабина обладал лучшей переносимостью и был более эффективным в отношении морфологического ответа опухоли на лечение [5]. Режимы FOLFOX4 и FOLFIRI в качестве терапии 1-й линии продемонстрировали сходные результаты, с медианой ОВ в 15 мес [6]; режимы CAPOX (капецитабин с оксалиплатином) и FUOX (5-фторурацил с оксалиплатином) в качестве терапии 1-й линии при метастатическом КРР оказались относительно эквивалентны и показали медиану ОВ в 18 и 20 мес соответственно. По этой причине режим CAPOX может рассматриваться как альтернатива режиму FUOX при метастатическом КРР [7]. Было показано, что эффективна и схема, включающая 5-фторурацил, лейковорин, оксалиплатин и иринотекан (режим FOLFOXIRI). По сравнению с двухкомпонентными режимами химиотерапии (ХТ) она чаще позволяет достичь объективного ответа на лечение и может назначаться в случаях, когда целью терапии является перевод метастазов в резектабельное состояние. Такой эффект достигается ценой более высокой токсичности, кроме того, в случае дальнейшего прогрессирования остается мало опций для выбора дальнейшего лечения. Для пожилых и ослабленных пациентов с высоким риском осложнений возможно начало лечения с монотерапии фторпиримидинами в сочетании с антиангиогенными препаратами [8].

Таргетные препараты включают 3 основные группы: моноклональные антитела против рецепторов эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptors, EGFR) (цетуксимаб и панитумумаб), моноклональные антитела против VEGF-A (бевацизумаб) и рекомбинантные белки, затрагивающие большое количество проангиогенных факторов роста (афлиберцепт и др.) и низкомолекулярные ингибиторы мультикиназ (регорафениб и др.) [8].

Зарегистрированные ингибиторы EGFR в лечении колоректального рака

Примерно 80 % всех случаев КРР экспрессируют EGFR; гиперэкспрессия коррелирует со снижением выживаемости и повышенным риском развития метастазов [9]. К группе ингибиторов EGFR относятся цетуксимаб и панитумумаб. Однако необходимым условием для проявления эффективности данных препаратов является отсутствие активирующих мутаций в *KRAS* и *NRAS* генах опухоли [10, 11].

Цетуксимаб — препарат химерных моноклональных антител (IgG1), которые связываются с внеклеточными доменами EGFR. Цетуксимаб чаще всего

используется в сочетании с иринотеканом у пациентов с метастатическим КРР и «диким» типом гена *KRAS*, у которых добавление цетуксимаба вызвало улучшение ОВ и выживаемости без прогрессирования (ВБП) [12–14].

Для цетуксимаба был проведен ряд клинических исследований в терапии КРР. При добавлении цетуксимаба к 1-й линии ХТ увеличивались частота ответа на лечение и ОВ пациентов [15–20]. Сравнение режимов FOLFOX4 и FOLFOX4 + цетуксимаб в терапии 1-й линии показало достоверное усиление ответа опухоли на лечение в случае добавления цетуксимаба, аналогичные результаты были продемонстрированы при исследовании режимов CAPOX и CAPOX + цетуксимаб. В исследовании режимов FOLFIRI и FOLFIRI + цетуксимаб в 1-й линии терапии морфологический ответ на терапию составил 38,7 и 46,9 % соответственно. При лечении больных с «диким» типом гена *KRAS* добавление цетуксимаба к режиму FOLFIRI приводит к значимому увеличению вероятности достижения объективного ответа на лечение (57 %), снижению риска прогрессирования заболевания (медиана времени до прогрессирования — 8,3 мес) и повышению ОВ пациентов (медиана продолжительности жизни — 22,8 мес) [4, 21–23]. При этом сочетание цетуксимаба с режимами, содержащими оксалиплатин и 5-фторурацил, не приводило к столь же значительным улучшениям показателей [4, 9]. В многоцентровом исследовании III фазы EPIC изучалась эффективность комбинации цетуксимаба с иринотеканом в сравнении с монотерапией иринотеканом у больных метастатическим КРР с гиперэкспрессией EGFR, получавших фторпиримидины или оксалиплатин в 1-й линии ХТ. Комбинация иринотекан + цетуксимаб показала достоверно значимое увеличение медианы времени до прогрессирования заболевания (4 мес против 2,6 мес) и значительно большую частоту общих ответов (16,4 % против 4,2 %), $p = 0,047$ [24].

Было также обнаружено, что при добавлении цетуксимаба к 3-й линии терапии метастатического КРР у пациентов с «диким» типом гена *KRAS* значимо улучшались показатели ОВ (9,5 мес против 4,8 мес, $p < 0,001$) и времени до прогрессирования (3,7 мес против 1,9 мес, $p < 0,001$) по сравнению с одной поддерживающей терапией [25].

В качестве основных побочных эффектов при применении цетуксимаба отмечаются угреподобная пустулезная сыпь, паронихий, нарушение электролитного баланса, аллергические реакции [4, 9, 18, 21, 23, 26–29].

Панитумумаб — препарат моноклональных антител, практически идентичных человеческому иммуноглобулину G2, специфично связывается с EGFR, расположенными как на нормальных, так и на опухолевых клетках, и конкурентно ингибирует связывание лигандов с EGFR, причем, по некоторым данным, он

обладает большей аффинностью к EGFR, чем натуральные лиганды [4, 9, 26, 27].

В исследовании III фазы панитумумаб продемонстрировал не меньшую эффективность, чем цетуксимаб, у пациентов с метастатическим КРР, устойчивым к ХТ. Медиана ОВ составила 10,4 мес в группе панитумумаба и 10 мес в группе цетуксимаба (отношение рисков (ОР) 0,97; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,84–1,11). Частота встречаемости нежелательных явлений разной степени тяжести в группах оказалась сопоставимой. При этом инфузионные реакции III–IV степени тяжести реже встречались в группе панитумумаба (<0,5 % против 2 %), а гипомегниемия – в группе цетуксимаба (7 % против 3 %) [30].

В 1-й линии терапии пациентов с метастатическим КРР и «диким» типом гена *KRAS* панитумумаб оказался эффективным в сочетании с режимом FOLFOX4. Медиана ВБП составила 10 мес для комбинации панитумумаба и режима FOLFOX4 и 8,6 мес для режима FOLFOX4 ($p = 0,01$), медиана ОВ – 23,9 и 19,7 мес ($p = 0,17$). Также отмечалось улучшение показателей ОВ в группе панитумумаба с FOLFOX4 ($p = 0,03$). По этой причине «дикий» тип гена *KRAS* можно считать положительным маркером для выбора терапии с панитумумабом [31].

Предпочтительно применение ингибиторов EGFR в комбинации с ХТ 1-й линии, однако применение их во 2-й линии терапии также оправдано и способствует улучшению результатов лечения. Панитумумаб и цетуксимаб имеют равную эффективность и идентичные спектры токсичности. Эффективность сочетания FOLFOX и FOLFIRI с ингибиторами EGFR также схожа. Мутации *KRAS* в экзоне 2 являются хорошо известным маркером отсутствия ответа на терапию ингибиторами EGFR. Наличие мутации *BRAF* ассоциируется с неблагоприятным прогнозом независимо от статуса *RAS* и варианта лекарственной терапии [15, 32].

Моноклональные антитела к EGFR при сочетании со стандартной терапией в целом увеличивают ОВ и ВБП, при этом в сочетании со 2-й линией отмечалось достоверное улучшение ВБП и частоты ответа, но преимуществ в отношении ОВ не наблюдалось. У пациентов с «диким» типом гена *KRAS*, не получавших ранее моноклональные антитела к EGFR, во 2-й линии терапии цетуксимаб и панитумумаб демонстрируют эффективность в монорежимах, однако более целесообразным является применение комбинаций иринотекан + цетуксимаб и FOLFIRI + панитумумаб [4, 9, 23, 27].

Ингибиторы EGFR для лечения колоректального рака, находящиеся в фазе клинических исследований

Клинические исследования проходят также более новые моноклональные антитела к EGFR: нимотузумаб, нецитумумаб, соединения Sym044 и GC1118.

Было проведено клиническое исследование II фазы по изучению комбинации **нимотузумаба** с иринотеканом в качестве терапии 2-й линии у пациентов с метастатическим КРР и «диким» типом гена *KRAS*. В исследовании участвовало 22 пациента. Иринотекан вводили в дозе 180 мг/м² 1 раз в 2 нед до прогрессирования заболевания либо развития нежелательных явлений или максимум 6 циклов. Нимотузумаб вводили в дозах 200, 400, 600 или 800 мг/нед до прогрессирования заболевания или развития нежелательных явлений. Первичными конечными точками являлись частота объективного ответа и токсичность, вторичными конечными точками – ОВ и ВБП. В результате проведенного исследования ни у одного из пациентов не было обнаружено токсичности III–IV степени тяжести, связанной с применением нимотузумаба. У 2 пациентов на дозе нимотузумаба 400 мг/нед и у 3 пациентов на дозе 600 мг/нед развилась кожная сыпь (токсичность I степени тяжести). Максимально переносимая доза не была достигнута. В группе 600 мг/нед частичный ответ отмечен у 40 % (4 из 10) пациентов, прогрессирование заболевания – у 60 % (6 из 10). В группе 400 мг/сут стабилизация заболевания отмечена у 20 % (1 из 5) пациентов, прогрессирование – у 80 % (4 из 5). В группе 200 мг/сут стабилизация заболевания наблюдалась у 50 % (2 из 4) пациентов, прогрессирование – у 50 % (2 из 4). Добавление нимотузумаба в дозе 600 мг 1 раз в неделю к иринотекану в качестве терапии 2-й линии пациентов с метастатическим КРР является безопасным [33–35].

Было проведено исследование II фазы применения комбинации нецитумумаба и режима FOLFOX6 в 1-й линии терапии метастатического КРР. В результате исследования нецитумумаб в комбинации с FOLFOX6 показал эффективность, сравнимую с эффективностью комбинации зарегистрированных антител к EGFR в 1-й линии терапии, по показателям частоты ответа, ОВ и ВБП. Наиболее часто проявлялись такие нежелательные явления, как нейтропения, астения, кожные и подкожные поражения, сыпь [20].

Соединение **Sym004** представляет собой смесь (1:1) 2 рекомбинантных химерных моноклональных антител, которые ингибируют неперекрывающиеся эпитопы EGFR (mAb992 и mAb1024). Данный препарат в исследовании I фазы получали 42 пациента с метастатическим КРР, резистентным к ХТ. Из 42 пациентов, получавших Sym004, 13 % достигли частичного ответа на лечение, у 44 % отмечалось некоторое уменьшение размеров опухоли, частичный ответ на лечение и стабилизация заболевания отмечались у 67 % пациентов. Медиана времени до прогрессирования составила 3,3 мес, у отдельных пациентов превышая 5 мес. Для Sym004 наиболее часто отмечались следующие нежелательные явления: кожная сыпь, сухость кожи, гипомегниемия, зуд, воспаление слизистых оболочек, диарея [36–38].

Соединение **GC1118** изучалось на безопасность, переносимость, иммуногенность с определением максимальной переносимой дозы в исследовании I фазы у пациентов с не поддающимися лечению солидными опухолями. В исследовании приняли участие 24 пациента. GC1118 внутривенно вводили в течение 2 ч в 1, 8, 15 и 22-й дни. В ходе исследования оценивалась дозолимитирующая токсичность. Если опухоль не прогрессировала, GC1118 вводили 1 раз в неделю. Эскалация дозы определялась байесовской моделью логистической регрессии с контролем передозировки. Двадцать четыре пациента получали GC1118 в 5 дозах: 0,3 мг/кг ($n = 4$); 1 мг/кг ($n = 4$); 3 мг/кг ($n = 4$); 4 мг/кг ($n = 6$); 5 мг/кг ($n = 6$). В группе с дозой 5 мг/кг у 2 пациентов наблюдалась дозолимитирующая кожная токсичность III степени тяжести. В остальных группах дозолимитирующей токсичности не отмечалось. В ходе исследования было определено, что максимальная переносимая доза GC1118—5 мг/кг, а рекомендуемая доза для фазы II составила 4 мг/кг. GC1118 в основном хорошо переносился. Наиболее частым нежелательным явлением была кожная токсичность, наименее частым — диарея. GC1118 показал многообещающие результаты среди 17 пациентов [32, 37].

Зарегистрированные антиангиогенные препараты, применяемые в лечении колоректального рака

VEGF-специфичная терапия направлена на подавление неоангиогенеза и состоит в ингибировании тирозинкиназных рецепторов, что приводит к блокированию сигнальных путей онкогенных белков и процессов неоангиогенеза, и используется в терапии метастатического КРП [28, 39].

В клиническом исследовании AVF 2107 добавление **бевацизумаба** к режиму IFL (иринотекан и 5-фторурацил/лейковорин) в 1-й линии терапии метастатического КРП привело к достоверному увеличению ОВ (до 20,3 мес), времени до прогрессирования заболевания (до 10,6 мес), а также продолжительности ответа на лечение (до 10,4 мес) [40].

Также возможно добавление бевацизумаба к режиму FOLFOXIRI. Использование данной схемы связано с повышенным риском развития осложнений и ограничением возможностей последующих линий терапии, однако может рассматриваться к использованию мультидисциплинарной командой в отдельных клинических случаях [41–43].

Во 2-й линии терапии в исследовании ECOG E3200 добавление бевацизумаба к режиму FOLFOX привело к достоверному увеличению времени до прогрессирования с 4,7 до 7,3 мес ($p = 0,0001$) и ОВ с 10,8 до 12,9 мес ($p = 0,001$). Третья группа пациентов получала монотерапию бевацизумабом, однако набор в нее был досрочно остановлен из-за крайне низкой эффективности: время до прогрессирования составило всего 2,7 мес [44].

Применение бевацизумаба в комбинации с FOLFIRI во 2-й линии терапии метастатического КРП было изучено в исследовании AVASIRI. Частота ответа на лечение составила 32 % (90 % ДИ 17,0–50,4), при этом у 8 пациентов был достигнут частичный ответ, а у 15 наблюдалась стабилизация заболевания. Медиана времени до прогрессирования составила 11,6 мес (95 % ДИ 6,9–16,4), медиана ОВ — 21,4 мес (95 % ДИ 12,0–30,8) [27].

В исследовании пациентов с метастатическим КРП, у которых оказались неэффективными режимы терапии, включающие 5-фторурацил, оксалиплатин, иринотекан, бевацизумаб и моноклональные антитела к EGFR, рассматривалась комбинация S-1 (препарат, состоящий из тегафура — пролекарства 5-фторурацила, гимерацила и отерацила), лейковорина и бевацизумаба. У 58 % пациентов отмечалась стабилизация заболевания, у 7 % выявлялся частичный ответ. Комбинация продемонстрировала хорошую переносимость [45].

По результатам клинических исследований с участием бевацизумаба отмечались следующие нежелательные явления: артериальная гипертензия, тромбозы, нейтропения, слабость, перфорация полых органов и кровотечения (в частности затрагивающие органы желудочно-кишечного тракта), замедленное заживление ран, протеинурия, тошнота, рвота, анорексия, диарея, стоматит [9, 18, 23, 27, 28, 45–48]. По этой причине во избежание осложнений настоятельно рекомендуется выдерживать интервал в 6 нед между последним введением препарата и плановым хирургическим вмешательством [9].

Афлиберцепт — человеческий рекомбинантный белок, состоящий из VEGF-связывающих частей внеклеточных доменов человека VEGFR-1 и VEGFR-2, соединенных с Fc-частью человеческого иммуноглобулина IgG1. Афлиберцепт в качестве терапии 2-й линии используется в комбинации с FOLFIRI (5-фторурацил, лейковорин и иринотекан) у FOLFIRI-наивных пациентов [49].

Афлиберцепт, как и бевацизумаб, неэффективен при монотерапии пациентов с метастатическим КРП [8]. При этом в клинических исследованиях III фазы было показано, что афлиберцепт улучшает ВВП, ОВ и частоту ответа на лечение при использовании в сочетании с режимом FOLFIRI во 2-й линии терапии метастатического КРП [50–52].

Также был проведен дополнительный анализ токсичности режима FOLFIRI + афлиберцепт в рамках 2 международных проектов ASQoP (900 пациентов из 150 стран) и AFEQT (200 пациентов из Франции). Результаты промежуточных анализов показали хорошую переносимость комбинации режима FOLFIRI и афлиберцепта во 2-й линии терапии. При отдельном изучении группы больных в возрасте старше 65 лет не получено данных об ухудшении качества жизни

в сравнении с общей группой [53]. Для афлиберцепта отмечаются следующие нежелательные явления: тошнота, диарея, астения, стоматит, артериальная гипертензия, протеинурия, нейтропения, головная боль [4, 26, 27, 54].

Антиангиогенные препараты при сочетании с ХТ во 2-й или 3-й линии приводят к увеличению показателей ОВ, ВБП и частоты ответа [55]. Во 2-й линии терапии комбинация FOLFOX с бевацизумабом показывает преимущество по сравнению с FOLFOX после терапии 1-й линии с включением иринотекана и 5-фторурацила [4, 9, 23, 27]. Бевацизумаб сохраняет свою эффективность при смене стандартных режимов лечения в связи с прогрессированием заболевания [28]. После применения бевацизумаба в 1-й линии использование афлиберцепта в комбинации с FOLFIRI имеет доказанную эффективность [4, 27, 54]. Комбинация FOLFIRI с афлиберцептом демонстрирует большую эффективность в сравнении с FOLFIRI [4, 28, 37] после прогрессирования заболевания на режиме FOLFOX [27].

Антиангиогенные препараты, находящиеся в фазе клинических исследований

Робатумумаб — антагонист IGF-1R, ингибирует рецепторы VEGF опухоли, тем самым опосредованно ингибируя и ангиогенез. Интерес представляет рандомизированное исследование II фазы применения робатумумаба у пациентов с КРР поздней стадии. Исследование проводили в 2 периода (П1 и П2). Пациенты были рандомизированы в соотношении 3:1 в 2 лечебные группы, где получали соответственно 1 цикл 0,3 мг/кг робатумумаба либо 1 или более циклов ХТ 2-й линии в П1, а затем в любом из случаев 10 мг/кг робатумумаба 2 раза в неделю в П2. Первичной конечной точкой была доля пациентов в 1-й группе, у которых среднее снижение от исходного значения (на момент начала исследования) стандартизированного уровня накопления фтордезоксиглюкозы было >20 % через 12–14 дней после приема препарата в П2. Вторичные конечные точки включали частоту ответа на лечение и фармакодинамические показатели. В ходе исследования среди 41 пациента, у которых оценивали первичную конечную точку, у 7 (17 %; 95 % ДИ 7–32) значение стандартизированного уровня накопления фтордезоксиглюкозы было выше, чем 20 %. У 50 пациентов, которых лечили робатумумабом, оценивали ответ опухоли, определяемый по RECIST. Среди них у 6 (12 %) пациентов заболевание стабилизировалось на ≥7 нед в П2. Наиболее частыми нежелательными явлениями были усталость/астения, тошнота, анорексия и желудочно-кишечные расстройства [56, 57].

MNRP1685A обладает потенциальной противоопухолевой активностью за счет предотвращения соединения рецепторов NRP1 и VEGF-2, потенциально

ингибирует VEGF-сигнальный путь и ангиогенез. В исследовании I фазы пациентам с солидными опухолями на поздней стадии вводили MNRP1685A внутривенно каждые 3 нед, используя схему повышения дозы 3 + 3 в 7 когортах пациентов. В результате исследования у 24 (69 %) из 35 пациентов отмечались нежелательные явления, связанные с инфузией MNRP1685A. MNRP1685A хорошо переносился, основными нежелательными явлениями при введении препарата были зуд и сыпь. Вне дня инфузии наиболее частыми (у более 2 пациентов) нежелательными явлениями, связанными с приемом препарата, были слабость (17 %), зуд (9 %), миалгия и тромбоцитопения (6 и 6 % соответственно); все нежелательные явления были I–II степени тяжести. Связанные с приемом MNRP1685A нежелательные явления ≥III степени тяжести были представлены 1 случаем кровотечения в верхних отделах желудочно-кишечного тракта III степени тяжести и 1 случаем тромбоцитопении III степени тяжести [8, 58, 59].

В исследовании фазы Ib пациентам с солидными опухолями поздней стадии вводили возрастающие дозы MNRP1685A (7,5; 15; 24 и 36 мг/кг) совместно с бевацизумабом 15 мг/кг каждые 3 нед в группе А (n = 14). Группа В (n = 10) получала MNRP1685A в дозах 12 и 16 мг/кг совместно с бевацизумабом 10 мг/кг (каждые 2 нед) и паклитакселем 90 мг/м² (1 раз в неделю 3 из 4 нед). Задачей исследования было определение безопасности, фармакокинетики, фармакодинамики и максимально переносимой дозы MNRP1685A. Инфузионные реакции (88 %) и транзиторная тромбоцитопения (67 %) были наиболее частыми нежелательными явлениями, связанными с приемом MNRP1685A. Связанная с приемом препарата протеинурия II–III степени тяжести проявилась у 13 (54 %) пациентов. Также у >20 % пациентов отмечались нейтропения, алоpecia, дисфония, слабость и тошнота. При этом нейтропения обнаружилась только в группе В. Нежелательные явления ≥III степени тяжести, связанные с приемом исследуемого препарата, у 3 пациентов включали нейтропению (группа В), протеинурию и тромбоцитопению. Было выявлено 2 подтвержденных и 2 неподтвержденных частичных ответа на лечение. Профили безопасности всех исследуемых препаратов соответствовали таковым для каждого отдельно взятого вещества. Однако уровень протеинурии выше ожидаемого делает недостаточно целесообразным дальнейшее исследование комбинации MNRP1685A с бевацизумабом. Хотя, по некоторым данным, в сочетании с анти-VEGF-терапией комбинация, вероятно, может усиливать антиангиогенный эффект [8, 58].

Икрукумаб (IMC-18F1) — препарат моноклональных антител, которые избирательно блокируют VEGFR-1. Исследование I фазы по применению икрукумаба в лечении пациентов с солидными злокачественными опухолями поздней стадии

проводили с участием 26 больных. Пациентам вводили внутривенно икрукумаб 1 раз в неделю по 2, 3, 6 и 12 мг/кг, 1 раз в 2 нед 15 мг/кг (группы 1–5), 1 раз в 3 нед 20 мг/кг (группа 6). Препарат вводили до тех пор, пока не обнаруживались признаки прогрессирующего заболевания или другие критерии исключения. В результате исследования икрукумаб оказался безопасен при введении 1 раз в неделю в дозе 2–12 мг/кг и при введении 1 раз в 2 нед в дозе 15 мг/кг без развития дозозависимой токсичности. Наиболее частыми нежелательными явлениями в данных группах были усталость, тошнота, периферический отек, анемия, одышка и рвота. Два случая развития дозозависимой токсичности наблюдались в группе 6 (анемия и гипонатриемия), после чего набор в данную группу был остановлен. В целом икрукумаб показал нелинейную фармакокинетику в дозах >6 мг/кг. Шесть (23,1 %) пациентов достигли стабилизации заболевания со средней продолжительностью 11,1 нед (диапазон 10,3–18,7 нед) [60].

В рандомизированном исследовании II фазы применения модифицированного режима FOLFOX-6 в комбинации с рамуцирумабом или икрукумабом в качестве терапии 2-й линии у больных метастатическим КРР после прогрессирования заболевания при терапии 1-й линии иринотеканом пациенты были рандомизированы в группы, в которых принимали только модифицированную FOLFOX-6 (mFOLFOX-6) терапию или mFOLFOX-6 в комбинации с рамуцирумабом 8 мг/кг внутривенно или mFOLFOX-6 в комбинации с икрукумабом 15 мг/кг внутривенно 1 раз в 2 нед. Рандомизация была стратифицирована по предшествующей терапии бевацизумабом. Первичной конечной точкой была ВБП. Вторичные конечные точки включали ОВ, реакцию опухоли на лечение, безопасность и фармакокинетику. Было рандомизировано 158 пациентов, но терапию получили только 153 (49 пациентов в группе mFOLFOX-6, 52 пациента в группе рамуцирумаба с mFOLFOX-6 и 52 пациента в группе икрукумаба с mFOLFOX-6). Медиана ВБП составляла 18,4 нед при терапии mFOLFOX-6, 21,4 нед при терапии комбинацией рамуцирумаб + mFOLFOX-6 и 15,9 нед при терапии комбинацией икрукумаб + mFOLFOX-6. Средняя ОВ составила 53,6 нед в группе mFOLFOX-6, 41,7 нед в группе рамуцирумаба с mFOLFOX-6 и 42 нед в группе икрукумаба с mFOLFOX-6. Наиболее частыми побочными эффектами, сообщаемыми в группе рамуцирумаба с mFOLFOX-6, были усталость, тошнота и периферическая сенсорная нейропатия, в группе икрукумаба с mFOLFOX-6 — усталость, диарея и периферическая сенсорная нейропатия. Таким образом, в данном исследовании комбинации mFOLFOX-6 + рамуцирумаб или икрукумаб не вызывали улучшений в показателях ВБП [60].

Требананиб — антиангиогенный препарат, белок, нейтрализующий взаимодействие ангиопоэтина-1

и ангиопоэтина-2 с Tie2-рецепторами. Сто сорок четыре пациента были рандомизированы во 2-й линии терапии КРР (группы А/В, $n = 95/49$ соответственно). Медиана ВБП в группах А и В составила 3,5 и 5,2 мес (ОР 1,23; 95 % ДИ 0,81–1,86; $p = 0,33$), медиана ОВ — 11,9 и 8,8 мес (ОР 0,90; 95 % ДИ 0,53–1,54; $p = 0,70$), частота объективных ответов — 14 и 0 % [27].

Вануцизумаб (RO5 520 985) — препарат биспецифичных антител к ANG-2 и VEGF-A. В проведенном двойном слепом рандомизированном исследовании II фазы применения вануцизумаба совместно с терапией FOLFOX в сравнении с терапией бевацизумабом и FOLFOX у пациентов с ранее не леченным метастатическим КРР было рандомизировано 192 пациента. Все пациенты получали модифицированную терапию FOLFOX-6 (mFOLFOX-6) и затем были рандомизированы в соотношении 1:1. Первая группа получала вануцизумаб внутривенно 1 раз в 2 нед, 2-я группа — бевацизумаб 1 раз в 2 нед. Первичной конечной точкой исследования была оценка ВБП. Ключевыми критериями отбора были пациенты с неоперабельным метастатическим КРР, не подвергавшиеся ранее лечению, с нормальным функционированием органов, без желудочно-кишечной перфорации или внутрибрюшного абсцесса в анамнезе в течение последних 6 мес. В ходе исследования средний период наблюдения составил 17,6 мес (диапазон 2,8–20,7). В популяции пациентов, исходно включенных в исследование (189 больных, группы А/В, $n = 94/95$ соответственно), медиана ВБП в группах А и В составила 11,3 и 11 мес соответственно (стратифицированное ОР 1,00; 95 % ДИ 0,64–1,58; $p = 0,985$), показатель морфологического ответа — 52,1 и 57,9 %. Частота развития нежелательных явлений $\geq$ III степени тяжести была сопоставимой между группами (83,9 и 82,1 % в группах А и В соответственно). Нежелательные явления включали гипертонию (37,6 и 18,9 % в группах А и В соответственно), кровотечения (2,2 и 1,1 %), тромбоэмболические осложнения (венозные — 6,5 и 2,1 %, артериальные — 1,1 и 3,2 %) и желудочно-кишечные перфорации, в том числе желудочно-кишечную фистулу и абсцесс брюшной полости (10,6 и 8,4 %) [38].

Таким образом, комбинация вануцизумаба совместно с FOLFOX не улучшала показатель ВБП и была связана с большим риском развития гипертонии по сравнению с комбинацией бевацизумаб + mFOLFOX-6 [38].

Другие зарегистрированные таргетные препараты для лечения колоректального рака

Регорафениб — препарат моноклональных человеческих антител IgG-1, ингибирующих тирозинкиназу VEGFR 2-го и 3-го типа, рецептор к фактору роста, выделенному из тромбоцитов (PDGFR), Raf-киназу и c-Kit, что приводит к угнетению ангиогенеза и прекращению пролиферации клеток опухоли [4, 46, 61, 62].

Благодаря комплексному механизму действия его некорректно относить только к группе антиангиогенных препаратов.

По результатам клинического исследования CORRECT 2 групп пациентов с метастатическим КРР, резистентным к стандартным схемам ХТ (прогрессирование заболевания отмечалось на фоне использования фторпиримидинов, оксалиплатина, иринотекана, цетуксимаба/панитумумаба при «диком» типе гена *KRAS*, бевацизумаба), регорафениб по сравнению с плацебо продемонстрировал значительное увеличение ОВ, медианы времени до прогрессирования и объективного эффекта вне зависимости от предшествующей терапии (схемы и количества линий) [4, 61, 63]. Не отмечалось различий в полученных результатах и в зависимости от наличия или отсутствия мутации в гене *KRAS* [46, 61]. Значимым изменением в группе регорафениба являлось повышение частоты контроля над заболеванием по сравнению с группой плацебо (41 % против 15 %) [61, 63]. По результатам данного исследования регорафениб был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США в качестве средства для лечения пациентов с метастатическим КРР, резистентным к ХТ [64].

Положительные результаты от применения регорафениба были подтверждены и в клиническом исследовании CONCUR, в котором медиана ОВ для группы регорафениба (8,8 мес) статистически значимо превысила данное значение в группе плацебо (6,3 мес), также отмечалось улучшение показателей ВБП и частоты контроля над заболеванием [17, 46, 61].

При применении регорафениба наиболее часто наблюдались следующие нежелательные явления: ладонно-подошвенный синдром, сыпь/шелушение, слабость, снижение аппетита, артериальная гипертензия, диарея, гипербилирубинемия, инфекционные процессы (например, воспаление слизистой полости рта) [4, 46, 61, 65]. В целом отмечалось, что профиль безопасности регорафениба схож с другими препаратами данного класса [61, 64, 65].

Другие таргетные препараты для лечения колоректального рака, находящиеся в фазе клинических исследований

Препарат **RG7212** ингибирует фактор некроза опухоли-подобный слабый индуктор апоптоза (tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis, TWEAK) за счет связывания с рецептором Fn14, снижает пролиферацию, выживаемость клеток и нарушает сигнальный путь NF-κB. В клиническом исследовании I фазы участвовало 54 пациента старше 18 лет с Fn14-положительными устойчивыми солидными опухолями на поздней стадии, для которых не было других доступных вариантов лечения. Пациентам вводили RG7212 с возрастанием дозы 3 + 3 от 200

до 7200 мг 1 раз в неделю, 1 раз в 2 нед, 1 раз в 3 нед. Первичные конечные точки включали определение дозы и профиля безопасности. Вторичные конечные точки включали оценку показателей, связанных с ингибированием передачи сигнала TWEAK (Fn14, пролиферации опухоли, инфильтрации опухоли иммунными клетками), и изучение фармакокинетики. В ходе исследования RG7212 продемонстрировал хорошую переносимость и благоприятный фармакокинетический профиль в комбинированной терапии пациентов с Fn14-положительными опухолями. Были обнаружены регрессия опухоли и увеличение периода стабилизации заболевания у многих пациентов с тяжело поддающимися лечению солидными опухолями [56, 66].

Тигатузумаб, CS-1008 — агонист DR5, индуцирует апоптоз и цитотоксическую активность. В исследование I фазы было включено 19 больных метастатическим КРР, проходивших хотя бы 1 курс ХТ. Пациенты были распределены в одну из 5 когорт с разными дозами введения, где им еженедельно вводили определенную дозу CS-1008. Дозы 1-го и 36-го дней были отмечены ¹¹¹In, за которыми следовала однофотонная эмиссионная компьютерная томография всего тела и определенной области, которая проводилась в нескольких временных точках в течение 10 дней. В результате исследования 1 пациент достиг частичного ответа на лечение (продолжительность 3,7 мес), у 8 пациентов отмечалась стабилизация заболевания, у 10 — его прогрессирование. Уровень клинической эффективности (стабилизация заболевания + частичный ответ на лечение) у пациентов с накоплением ¹¹¹In-CS-1008 опухолью составил 58 % против 28 % у пациентов без накопления препарата [56, 66].

Было проведено открытое рандомизированное контролируемое исследование II фазы применения комбинации CS-1008 + иринотекан в сравнении с монотерапией иринотеканом у больных метастатическим КРР, у которых оказалась неэффективной терапия 1-й линии с оксалиплатином. Первичной конечной точкой была разница в ВБП между группой пациентов, принимающих CS-1008 в комбинации с иринотеканом, и группой пациентов, принимающих иринотекан. Временной интервал составил 1 год. Исследование было досрочно прекращено, на момент завершения в исследование было включено 8 пациентов. Отмечался ряд нежелательных явлений, в том числе III–IV степени тяжести. Серьезные нежелательные явления были обнаружены у 5 пациентов (у 2 — сепсис на фоне фебрильной нейтропении, у 1 — анафилактическая реакция, у 1 — обстипация и у 1 — обстипация, абдоминальная инфекция, потеря чувствительности и перфорация опухоли). После анализа заболеваемости и тяжести нежелательных явлений, наблюдаемых при введении иринотекана в дозе 300 мг/м² 1 раз в 3 нед с CS-1008 (6 мг/м² — насыщающая доза, затем

2 мг/м² 1 раз в неделю) у 8 испытуемых, оказалось маловероятным, что исследование достигнет своей цели, в связи с чем оно было прекращено. Так как рандомизационная фаза исследования не была начата, эффективность лечения иринотеканом и комбинацией CS-1008 с иринотеканом не оценивалась [48, 56, 67].

Дрозитумаб — агонист DR5 (рецептор из надсемейства рецепторов фактора некроза опухоли, также известный как TNFRSF10B или TRAIL-R2), индуцирует апоптоз и цитотоксическую активность. Было проведено исследование фазы Ib применения дрозитумаба в сочетании с режимом mFOLFOX6 и бевацизумабом у пациентов с ранее не леченным местно-распространенным рецидивным или метастатическим КРР в 1-й день каждого 14-дневного цикла. В результате исследования ни в одной из групп не было выявлено дозозависимой токсичности, поэтому максимально переносимая доза не была достигнута. У 2 пациентов отмечался частичный ответ на лечение длительностью 4,93 и 4,96 мес [56, 68].

Фигитумаб — препарат моноклональных антител, связывающих и нарушающих активацию IGF-1R. Нерандомизированное открытое исследование фазы II применения фигитумаба осуществляли у пациентов с резистентным к лечению метастатическим КРР, ранее получавших стандартную терапию. Пациентам когорт А и В внутривенно вводили фигитумаб в дозе 20 и 30 мг/кг по схеме. Первичной конечной точкой была 6-месячная выживаемость, вторичными конечными точками — ОВ, ВБП, морфологический ответ, безопасность и фармакокинетика. Всего в исследовании участвовало 168 пациентов (85 в когорте А и 83 в когорте В). Шестимесячная выживаемость составила 49,4 % (95 % ДИ 38,8–60,0) в когорте А и 44,1 % (95 % ДИ 33,4–54,9) в когорте В. Среднее значение ОВ составило 5,8 и 5,6 мес соответственно, среднее значение ВБП — 1,4 мес для обеих когорт. Наиболее распространенными негематологическими нежелательными явлениями III степени тяжести были гипергликемия и астения. Отмечалось, что большинство смертей произошли из-за прогрессирования заболевания, ни одна из них не была обусловлена применением фигитумаба. Таким образом, 6-месячная выживаемость не подтвердила целесообразности дальнейшего изучения фигитумаба в дозах 20 и 30 мг/кг в данной популяции пациентов [39, 56].

KRN330 стимулирует ответ цитотоксических Т-лимфоцитов на A33-положительные опухоли. Впервые с участием человека было проведено исследование фазы I безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики при применении KRN330 у пациентов с КРР поздней стадии. В исследование включали пациентов с устойчивым к стандартной терапии КРР; 29 пациентам каждую неделю внутривенно вводили KRN330 (0,1–10 мг/кг) в течение минимум 4 нед по стандартному дизайну 3 + 3, а 9 пациентам 1 раз в 2 нед

вводили KRN330 в дозе 3 мг/кг с проведением биопсии до и после введения препарата. Наиболее распространенные нежелательные явления после приема KRN330 включали тошноту (66 %), диарею (61 %) и рвоту (47 %). Максимальная переносимая доза составила 3 мг/кг 1 раз в неделю, с дозолимитирующей желудочно-кишечной токсичностью III степени тяжести на дозе 10 мг/кг и промежуточной дозе 6 мг/кг. Стабилизация заболевания отмечалась у 32 % (12 из 38) пациентов со средней продолжительностью 155 дней. Иммуногистохимическое исследование на образцах биопсии показало, что KRN330 остается связанным с опухолью через 2 нед после введения. KRN330 безопасен и хорошо переносится при введении в максимально переносимой дозе 3 мг/кг 1 раз в неделю у пациентов с КРР поздней стадии [56, 69, 70].

В исследовании I/II фазы больным метастатическим КРР, которые показали положительную динамику после режимов FOLFOX/CAPOX, внутривенно вводили различные дозы KRN330 (0,5 или 1,0 мг/кг 1 раз в неделю или 1 раз в 2 нед) с иринотеканом по стандартной схеме повышения дозы. В результате исследования максимально переносимая доза KRN330 совместно с иринотеканом у 19 пациентов составила 0,5 мг/кг при введении 1 раз в неделю в фазе I исследования. При этом преобладающими нежелательными явлениями, связанными с лечением, были желудочно-кишечные расстройства и нейтропения. В фазе II наиболее частыми нежелательными явлениями ≥III степени тяжести у 44 пациентов были слабость (15,9 %), нейтропения (13,6 %), лейкопения (6,8 %), диарея (4,5 %) и обезвоживание (4,5 %). Частота объективных ответов составила 4,5 %, а частота контроля опухолевого процесса — 45,5 % в популяции пациентов, исходно включенных в исследование. Средняя ВБП составила 87 дней (95 % ДИ 43–136). Предполагаемая частота объективного ответа при применении комбинации KRN330 + иринотекан не была достигнута. Необходимо дальнейшее исследование совместного применения KRN330 с другими веществами [56, 69, 70].

Селуметиниб — ингибитор киназы митоген-активированной протеинкиназы (МЕК-ингибитор), исследовался у больных КРР с «диким» типом *KRAS* для определения переносимости и фармакокинетического профиля комбинации селуметиниба и цетуксимаба. Всего в исследовании приняли участие 33 пациента. Комбинация селуметиниба и цетуксимаба продемонстрировала безопасность применения и хорошую переносимость. Был выявлен 1 случай гипомагнемии IV степени тяжести, который был связан с применением цетуксимаба. Нежелательные явления III степени тяжести отмечались у 30 % пациентов и включали кожные поражения, диарею, тошноту, слабость и др. У 5 пациентов отмечалась стабилизация заболевания. Эффект достигнут у 10 % больных, время до прогрессирования составило 3,4 мес [27, 71].

Энситуксимаб — препарат антител к MUC5AC-связанным антигенам. Проводилось исследование I фазы применения данного препарата у больных КРР, резистентным к лечению. В исследование было включено 19 пациентов (4 больных раком поджелудочной железы и 15 больных раком толстой кишки). Повышение дозы энситуксимаба проводили по схеме 3 + 3 в дозах 1,5; 2; 3 и 4 мг/кг. Первичная цель заключалась в определении безопасности и переносимости доз энситуксимаба, вторичные цели состояли в оценке фармакокинетики и противоопухолевой активности. Наиболее распространенными нежелательными явлениями, связанными с лечением, были анемия, усталость, лихорадка и озноб. Развитие гемолиза не было обнаружено. Из 12 пациентов частота ответа на 8-й неделе отмечена у 5 пациентов. Связанная с лечением гипербилирубинемия и анемия III–IV степени тяжести наблюдались при дозе 4 мг/м². Таким образом, энситуксимаб показал хорошую переносимость и контролируемый профиль безопасности. Установлена максимальная допустимая доза 3 мг/кг [37, 38].

Урелумаб действует на мишень CD137. Результаты комплексного анализа безопасности применения препарата урелумаб таковы: в общей сложности было проанализировано 346 пациентов с прогрессирующими онкологическими заболеваниями после стандартного лечения, получивших по крайней мере 1 дозу урелумаба в 1 из 3 исследований монотерапии урелумабом. Урелумаб вводили в дозах от 0,1 до 15 мг/кг 1 раз в 3 нед. Препарат в дозах от 1 до 15 мг/кг 1 раз в 3 нед приводил к более высокой частоте возникновения нежелательных явлений, чем в дозах 0,1 или 0,3 мг/кг 1 раз в 3 нед. В дозе 0,1 мг/кг 1 раз в 3 нед урелумаб хорошо переносился. Наиболее частыми нежелательными явлениями были слабость и тошнота [37, 38].

Применение **утомилумаба (Pf-05 082 566)**, действующего на мишень 4-1BB (CD137, TNFRSF9), исследовалось на фазе Ib в комбинации с пембролизумабом у пациентов с солидными опухолями поздней стадии. Утомилумаб (0,45–5,00 мг/кг) и пембролизумаб (2 мг/кг) вводили внутривенно каждые 3 нед. В исследование было включено 23 пациента, все они получили комбинированное лечение без развития дозотоксичности. Нежелательные явления были в основном I–II степени тяжести. Полный или частичный ответ на лечение наблюдался у 6 (26,1 %) пациентов. Фармакокинетика и иммуногенность утомилумаба и пембролизумаба были схожими при введении как отдельно, так и в комбинации. Таким образом, комбинация утомилумаба и пембролизумаба оказалась относительно безопасной и продемонстрировала хорошую переносимость [37].

Варлилумаб действует на мишень CD27. В первом клиническом исследовании оценивались безопасность и фармакологическая активность варлилумаба у пациентов с резистентными к лечению солидными

опухолями IV стадии. В исследовании участвовало 25 пациентов, которые получали однократную дозу варлилумаба (0,1; 0,3; 1; 3 или 10 мг/кг внутривенно) с 28-дневным наблюдением. Воздействие варлилумаба на больных было линейным и пропорциональным дозе. Только у 1 пациента наблюдалось развитие дозозависимой асимптоматической гипонатриемии III степени тяжести при дозе 1 мг/кг. Нежелательные явления обычно были I–II степени тяжести. Таким образом, варлилумаб в дозе до 10 мг/кг хорошо переносился, максимальная переносимая доза не была достигнута. Варлилумаб показал себя как клинически активный препарат [37, 38].

Ималумаб действует на фактор ингибирования миграции макрофагов. В первом клиническом исследовании ималумаба в терапии резистентных к стандартному лечению солидных опухолей IV стадии основной целью была оценка максимальной переносимой дозы. Дополнительно проводилась оценка противоопухолевой активности, безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики. Пациенты получали внутривенно ималумаб (28-дневные циклы, в 2 режимах дозирования): 1 раз в 2 нед при всех солидных опухолях (группа DS1); 1 раз в неделю при метастатическом КРР (группа DS2). Пациентам 1-й группы назначался ималумаб в дозах 1; 3; 10; 25; 37,5 и 50 мг/кг, пациентам 2-й группы — в дозах 10 и 25 мг/кг. Было проанализировано 28 больных. В группе DS1 было 19 пациентов в 6 когортах (1; 3; 10; 25; 37,5 и 50 мг/кг), в группе DS2 9 пациентов были распределены в 2 когорты (10 и 25 мг/кг). AUC и C_{max} препарата возрастали с увеличением дозы. Эскалацию дозы прекращали при 50 мг/кг в группе DS1 и 25 мг/кг в группе DS2. Максимальная переносимая доза не была достигнута ни в одной из исследуемых групп. У 1 пациента (группа DS1, доза 50 мг/кг) отмечалось развитие дозозависимой токсичности в виде пневмонии. Не было других нежелательных явлений III–IV степени тяжести. Нежелательные явления II степени тяжести включали усталость (n = 2), периферический отек (n = 1), инфузионную реакцию (n = 1), крапивницу (n = 1). Около 86 % участников не имели связанных с лечением нежелательных явлений выше I степени тяжести. Стабилизация заболевания в течение >4 мес наблюдалась у 7 пациентов в группе DS1. На основании клинического исследования фармакокинетики и фармакодинамики доза 10 мг/кг 1 раз в неделю была определена как биологически активная и достаточная для достижения целевого связывания ≥95 % к концу 1-го цикла. Таким образом, ималумаб хорошо переносился и проявлял противоопухолевую активность. Максимальная переносимая доза не была достигнута. Рекомендуемая доза ималумаба для II фазы составляет 10 мг/кг внутривенно 1 раз в неделю [37].

Сацитузумаб говитекан — конъюгат антитело—лекарственное средство, мишенью которого является

опухоль-ассоциированный преобразователь сигнала кальция 2 (Tror-2). В клиническом исследовании I фазы пациентам с резистентными к стандартному лечению солидными опухолями вводили сацитумаб говитекан в 1-й и 8-й дни в 21-дневных циклах, причем циклы повторялись до развития дозозависимой токсичности или прогрессирования заболевания. Эскалация дозы следовала по стандартной схеме 3 + 3 с 4 плановыми уровнями дозы с допустимой задержкой или уменьшением дозы. В исследовании участвовало 25 пациентов в возрасте 52–60 лет, которые получали дозы 8 ($n = 7$), 10 ($n = 6$), 12 ($n = 9$) и 18 ($n = 3$) мг/кг. Максимально переносимая доза в 1-м цикле составила 12 мг/кг, но она оказалась слишком токсичной в последующих циклах. Более низкие дозы были приемлемыми для лечения без нежелательных явлений III–IV степени тяжести, которые ограничивались усталостью ($n = 3$), нейтропенией ($n = 2$), диареей ($n = 1$) и лейкопенией ($n = 1$). У 2 пациентов отмечался частичный ответ на лечение, у 16 наблюдалась стабилизация заболевания. У 12 пациентов отмечалась стабилизация в течение 16–36 нед; 6 пациентов прожили от 15 до 20+ мес. Таким образом, сацитумаб говитекан обладает приемлемой токсичностью и оказывает терапевтическое действие у пациентов с резистентными к лечению солидными опухолями. Дозы 8 и 10 мг/кг были выбраны для исследований фазы II [38].

Лабетумаб говитекан — конъюгат антитело—лекарственное средство, мишенью которого являются раково-эмбриональный антиген-связанные молекулы клеточной адгезии 5 (CEACAM5). Проведено

исследование фазы I/II применения лабетумаба говитекана у пациентов с резистентным к лечению или рецидивным метастатическим КРР. Пациенты ($n = 86$), имеющие хотя бы 1 предшествующую терапию иринотеканом, получали лабетумаб говитекан 1 раз в неделю в дозе 8 и 10 мг/кг или 2 раза в неделю в дозе 4 и 6 мг/кг. Конечными точками были оценка безопасности, ответа на лечение, фармакокинетики и иммуногенности. Средняя ВБП и ОВ составили 3,6 и 6,9 мес соответственно. Основными токсическими явлениями $\geq$ III степени тяжести среди всех когорт были нейтропения (16 %), лейкопения (11 %), анемия (9 %) и диарея (7 %). Средний период полувыведения конъюгата антитело — лекарственное средство составлял 16,5 ч. Таким образом, лабетумаб говитекан в монотерапии продемонстрировал приемлемый профиль безопасности и терапевтическую активность [72].

Заключение

Для достижения максимальной эффективности необходим персонализированный подход к пациентам, учитывающий особенности опухолевого процесса у конкретного больного. В настоящее время наибольший интерес представляет изучение новых препаратов с принципиально новыми механизмами противоопухолевого воздействия для расширения возможностей лекарственного лечения и числа линий терапии. Большой спектр подобных лекарств, находящихся в фазе клинических исследований, открывает широкие перспективы для дальнейшего развития персонализированного лечения больных КРР.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Лукашина М.И., Смирнова А.В., Алиев В.А. и др. Дендритные вакцины в терапии колоректального рака. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2008;19(3):35–42. [Lukashina M.I., Smirnova A.V., Aliev V.A. et al. Dendritic cell vaccines for colorectal cancer therapy. Vestnik RONC im. N.N. Blokhina RAMN = Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center 2008;19(3):35–42. (In Russ.)].
2. Акылбекова Г.А., Абдылаев Г.А. Современные возможности химиотерапии колоректального рака (обзор литературы). Известия вузов 2013;5:53–7. [Akylbekova G.A., Abdylaev G.A. Current possibilities of chemotherapy for colorectal cancer (literature review). Izvestiya vuzov = Proceedings of Universities 2013;5:53–7. (In Russ.)].
3. Смагулова К. Оценка качества жизни при лечении метастатического рака толстой и прямой кишок. Успехи современной науки 2017;1(6):81–3. [Smagulova K. Assessing quality of life in patients treated for metastatic colon and rectal cancer. Uspekhii sovremennoy nauki = Advances of Modern Science 2017;1(6):81–3. (In Russ.)].
4. Федянин М.Ю., Трякин А.А., Тюляндин С.А. Таргетные препараты в терапии рака толстой кишки. Онкология, гематология и радиология 2012;3:30–6. [Fedyanin M.Yu., Tryakin A.A., Tjulan-din S.A. Targeted drugs in the treatment of colon cancer. Onkologiya, gematologiya i radiologiya = Oncology, Hematology, and Radiology 2012;3:30–6. (In Russ.)].
5. Hoff P.M., Ansari R., Batist G. et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. J Clin Oncol 2001;19(8):2282–92. PMID: 11304782. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.8.2282.
6. Colucci G., Gebbia V., Paoletti G. et al. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. J Clin Oncol 2005;23(22):4866–75. PMID: 15939922. DOI: 10.1200/JCO.2005.07.113.
7. Diaz-Rubio E., Tabernero J., Gómez-España A. et al. Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with continuous-infusion fluorouracil plus oxaliplatin as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: final report of the Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors Trial. J Clin Oncol 2007;25(27):4224–30. PMID: 17548839. DOI: 10.1200/JCO.2006.09.8467.
8. Kuipers E.J., Grady W.M., Lieberman D. et al. Colorectal cancer. Nat Rev Dis Primers 2015;1:15065.
9. Трякин А.А. Таргетная терапия колоректального рака, рака желудка и поджелудочной железы. Практическая онкология 2010;11(3):143–50. [Tryakin A.A. Targeted therapy for colorectal, gastric, and pancreatic cancer. Prakticheskaya

- onkologiya = Practical Oncology 2010;11(3):143–50. (In Russ.)].
10. Amado R.G., Wolf M., Peeters M. et al. Wild-type *KRAS* is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(10):1626–34. PMID: 18316791. DOI: 10.1200/JCO.2007.14.7116.
11. Douillard J.Y., Oliner K.S., Siena S. et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and *RAS* mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013;369(11):1023–34. PMID: 24024839. DOI: 10.1056/NEJMoa1305275.
12. Bokemeyer C., Bondarenko I., Makhson A. et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:663–71. PMID: 19114683. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.8397.
13. Susman E. Rash correlates with tumour response after cetuximab. *Lancet Oncol* 2004;5(11):647. PMID: 15536688.
14. Van Cutsem E., Kohne C.H., Hitre E. et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360(14):1408–17. PMID: 19339720. DOI: 10.1056/NEJMoa0805019.
15. Владимиров Л.Ю., Абрамова Н.А., Сторожакова А.Э. Таргетная терапия анти-EGFR-моноклональными антителами в лечении колоректального рака. Злокачественные опухоли 2016;4(специальный выпуск 1):87–91. [Vladimirova L.Yu., Abramova N.A., Storozhakova A.E. Targeted therapy with anti-EGFR-monoclonal antibodies for colorectal cancer. *Zlokachestvennye opukholi* = Malignant Tumors 2016;4(special issue 1):87–91. (In Russ.)].
16. Горчаков С.В., Правосудов И.В., Васильев С.В. и др. Мультидисциплинарный подход в лечении больных колоректальным раком с метастазами в печень — взгляд онколога сегодня. Поволжский онкологический вестник 2015;4:70–8. [Gorchakov S.V., Pravosudov I.V., Vasilyev S.V. et al. Multidisciplinary approach to the treatment of colorectal cancer with liver metastases: oncologist's view. *Povolzhskiy onkologicheskiy vestnik* = Oncology Bulletin of the Volga Region 2015;4:70–8. (In Russ.)].
17. Горчаков С.В., Правосудов И.В., Васильев С.В. и др. Современные подходы к лечению больных колоректальным раком с метастазами в печень: обзор литературы. Вестник СПбГУ 2015;11(3):55–68. [Gorchakov S.V., Pravosudov I.V., Vasilyev S.V. et al. Current approaches to the treatment of colorectal cancer with liver metastases: literature review. *Vestnik SPbGU* = Bulletin of Saint Petersburg University 2015;11(3):55–68. (In Russ.)].
18. Burqdorf S.K. Dendritic cell vaccination of patients with metastatic colorectal cancer. *Dan Med Bull* 2010;57(9):B4171. PMID: 20816019.
19. Burris H.A., Infante J.R., Ansell S.M. et al. Safety and activity of varlilumab, a novel and first-in-class agonist anti-CD27 antibody, in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2017;35(18):2028–36. PMID: 28463630. DOI: 10.1200/JCO.2016.70.1508.
20. Elez E., Hendlisz A., Delaunoy T. et al. Phase II study of necitumumab plus modified FOLFOX6 as first-line treatment in patients with locally advanced or metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2016;114:372–80. PMID: 26766738. DOI: 10.1038/bjc.2015.480.
21. Артамонова Е.В. Цетуксимаб в терапии метастатического колоректального рака толстой кишки: кожная токсичность и пути решения проблемы. Онкологическая колопроктология 2011;3:21–7. [Artamonova E.V. Cetuximab in the treatment of metastatic colorectal cancer: skin toxicity and methods to address it. *Onkologicheskaya koloproktologiya* = Colorectal Oncology 2011;3:21–7. (In Russ.)].
22. Доброва Н.В. Цетуксимаб в лечении метастатического колоректального рака. Онкология, гематология и радиология 2012;2:24–9. [Dobrova N.V. Cetuximab in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Onkologiya, gematologiya i radiologiya* = Oncology, Hematology, and Radiology 2012;2:24–9. (In Russ.)].
23. Переводчикова Н.И. Таргетные препараты и их место в современной терапии опухолевых заболеваний. Клиническая онкогематология 2009;2(4):367–73. [Perevodchikova N. Targeted drugs and their role in cancer treatment. *Klinicheskaya onkogematologiya* = Clinical Oncohematology 2009;2(4):367–73. (In Russ.)].
24. Sobrero A.F., Maurel J., Fehrenbacher L. et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(14):2311–9. PMID: 18390971. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.1193.
25. Karapetis C.S., Khambata-Ford S., Jonker D.J. et al. *KRAS* mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008;359(17):1757–65. PMID: 18946061. DOI: 10.1056/NEJMoa0804385.
26. Воронцова К.А., Доброва Н.В., Вышинская Г.В. Вторая линия противоопухолевой терапии метастатического колоректального рака: стратегии лечения. Медицинский совет 2015;8:55–9. [Vorontsova K.A., Dobrova N.V., Vyshinskaya G.V. Second-line anticancer therapy for metastatic colorectal cancer: treatment strategy. *Meditsinskiy sovet* = Medical Council 2015;8:55–9. (In Russ.)].
27. Воронцова К.А., Черноглазова Е.В., Вышинская Г.В. Таргетные препараты во второй линии противоопухолевой терапии диссеминированного колоректального рака. Медицинский совет 2015;8:91–6. [Vorontsova K.A., Chernoglazova E.V., Vyshinskaya G.V. Targeted drugs in second-line therapy for disseminated colorectal cancer. *Meditsinskiy sovet* = Medical Council 2015;8:91–6. (In Russ.)].
28. Кузнецова О.М., Хадашева З.С., Смирнова И.П. Ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов и тирозинкиназных рецепторов как направление антиангиогенной терапии опухолей. Вестник Чеченского государственного университета 2007;4(24):60–6. [Kuznetsova O.M., Khadasheva Z.S., Smirnova I.P. Vascular endothelial growth factor inhibitors and tyrosine kinase receptor inhibitors as new antiangiogenic agents for anticancer therapy. *Vestnik Chechenskogo gosudarstvennogo universiteta* = Bulletin of the Chechen State University 2007;4(24):60–6. (In Russ.)].
29. Феоктистова П.С., Загинайко А.В., Карасева В.В., Хайленко В.А. Таргетная терапия метастатического колоректального рака. Здоровоохранение Югры: опыт и инновации 2016;C:76–84. [Feoktistova P.S., Zaginayko A.V., Karaseva V.V., Khaylenko V.A. Targeted therapy for metastatic colorectal cancer. *Zdravookhraneniye Yugry: opyt i innovatsii* = Health Care in Ugra: Experience and Innovations 2016;C:76–84. (In Russ.)].
30. Price T.J., Peeters M., Kim T.W. et al. Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type *KRAS* exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Oncol* 2014;15(6):569–79. PMID: 24739896. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70118-4.
31. Douillard J.Y., Siena S., Cassidy J. et al. Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2014;25(7):1346–55. PMID: 24718886. DOI: 10.1093/annonc/mdl141.
32. Safety study of GC1118 (Recombinant Human Anti-EGFR Antibody) in patients with advanced solid cancer. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02352571?cond=GC1118&rank=1>.
33. Gan H.K., Seruga B., Knox J.J. Sunitinib in solid tumors. *Expert Opin Invest Drugs* 2009;18(6):821–34. DOI: 10.1517/13543780902980171.
34. Zhou J., Lin Sh., Jing G. A dose escalation study of nimotuzumab plus irinotecan as second-line treatment in metastatic colorectal cancer with wild-type *KRAS*. *J Clin Oncol* 2012;30(15 suppl):e14122. DOI: 10.1200/jco.2012.30.15_suppl.e14122.
35. Zhou Y., Shen L., Zheng J. P50 dose-escalation study of nimotuzumab plus irinotecan as second-line treatment in meta-

- static colorectal cancer with wild-type *KRAS*. *EJC Supplements* 2011;9:20.
36. Dienstmann R., Patnaik A., Garcia-Carbonero R. et al. Safety and activity of the first-in-class Sym004 anti-EGFR antibody mixture in patients with refractory colorectal cancer. *Cancer Discov* 2015;5(6):598–609. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-14-1432.
37. Lynch D., Murphy A. The emerging role of immunotherapy in colorectal cancer. *Ann Transl Med* 2016;4(16):305. DOI: 10.21037/atm.2016.08.29.
38. Stanculeanu D.L., Daniela Z., Lazescu A. et al. Development of new immunotherapy treatments in different cancer types. *J Med Life* 2016;9(3):240–8. PMID: 27974927.
39. Becerra A.Z., Probst P., Tejani M.A. et al. Evaluating the prognostic role of elevated preoperative carcinoembryonic antigen levels in colon cancer patients: results from the national cancer database. *Ann Surg Oncol* 2016;23(5):1554–61. PMID: 26759308. DOI: 10.1245/s10434-015-5014-1.
40. Hurwitz H., Fehrenbacher L., Novotny W. et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350(23):2335–42. PMID: 15175435. DOI: 10.1056/NEJMoa032691.
41. Liu K.-J., Chao T.-Y., Chang J.-Y. et al. A phase I clinical study of immunotherapy for advanced colorectal cancers using carcinoembryonic antigen-pulsed dendritic cells mixed with tetanus toxoid and subsequent IL-2 treatment. *J Biomed Sci* 2016;23(1):1–11. PMID: 27558635. DOI: 10.1186/s12929-016-0279-7.
42. Cremolini C., Loupakis F., Antoniotti C. et al. FOLFIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol* 2015;16(13):1306–15. PMID: 26338525. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00122-9.
43. Oki E., Kato T., Bando H. et al. A multicenter clinical phase II study of FOLFOX-IRI plus bevacizumab as first-line therapy in patients with metastatic colorectal cancer: QUATRO study. *Clin Colorectal Cancer* 2018;17(2):147–55. PMID: 29530335. DOI: 10.1016/j.clcc.2018.01.011.
44. Giantonio B.J., Catalano P.J., Meropol N.J. et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007;25(12):1539–44. PMID: 17442997. DOI: 10.1200/JCO.2006.09.6305.
45. Yamaguchi K., Taniguchi H., Komori A. et al. A single-arm phase II trial of combined chemotherapy with S-1, oral leucovorin, and bevacizumab in heavily pretreated patients with metastatic colorectal cancer. *BMC Cancer* 2015;15:601. PMID: 26311588. DOI: 10.1186/s12885-015-1606-1.
46. Якушева Т.А., Когония Л.М., Федотов А.Ю. и др. Авастин в лечении метастатического колоректального рака. *Российский биотерапевтический журнал* 2010;4(9):35–8. [Yakusheva T.A., Kogoniya L.M., Fedotov A.Yu. et al. Avastin in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal* = Russian Biotherapeutic Journal 2010;4(9):35–8. (In Russ.)].
47. Михайлова Н.В., Файрушина А.Н. Современный подход к терапии колоректального рака. Таргетная терапия метастатического колоректального рака. *Поволжский онкологический вестник* 2016;3(25):80–4. [Mikhaylova N.V., Fayrushina A.N. Current approach to colorectal cancer therapy. Targeted therapy for metastatic colorectal cancer. *Povolzhskiy onkologicheskii vestnik* = Oncology Bulletin of the Volga Region 2016;3(25):80–4. (In Russ.)].
48. Ciprotti M., Tebbutt N.C., Lee F.T. et al. Phase I imaging and pharmacodynamic trial of CS-1008 in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2015;33(24):2609–616. PMID: 26124477. DOI: 10.1200/JCO.2014.60.4256.
49. Amin M. The potential role of immunotherapy to treat colorectal cancer. *Exp Opin Investig Drugs* 2015;3(3):329–44. PMID: 25519074. DOI: 10.1517/13543784.2015.985376.
50. Van Cutsem E., Tabernero J., Lakomy R. et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol* 2012;30(28):3499–506. PMID: 22949147. DOI: 10.1200/JCO.2012.42.8201.
51. Ruff P., van Cutsem E., Lakomy R. et al. Observed benefit and safety of aflibercept in elderly patients with metastatic colorectal cancer: An age-based analysis from the randomized placebo-controlled phase III VELOUR trial. *J Geriatr Oncol* 2018;9(1):32–9. PMID: 28807738. DOI: 10.1016/j.jgo.2017.07.010.
52. Pastorino A., Di Bartolomeo M., Maiello E. et al. Aflibercept plus FOLFIRI in the real-life setting: safety and quality of life data from the Italian patient cohort of the aflibercept safety and quality-of-life program study. *Clin Colorectal Cancer* 2018. pii: S1533-0028(18)30050-1.
53. Bordonaro R., Sobrero A.F., Frassineti L. et al. Ziv-aflibercept in combination with FOLFIRI for second-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): Interim safety data from the global aflibercept safety and quality-of-life program (ASQoP and AFEQT studies) in patients ≥65. *J Clin Oncol* 2014;1:545.
54. Лихова Е.А., Юкальчук Д.Ю., Пономаренко Д.М., Шевчук А.В. Клинический опыт применения препарата афлиберцепт во второй линии терапии метастатического колоректального рака. Эффективная фармакотерапия 2017;20:38–40. [Likhova E.A., Yukalchuk D.Yu., Ponomarenko D.M., Shevchuk A.V. Aflibercept in second-line therapy for metastatic colorectal cancer: clinical experience. *Effektivnaya farmakoterapiya* = Effective Pharmacotherapy 2017;20:38–40. (In Russ.)].
55. Segelov E., Chan D., Shapiro J. et al. The role of biological therapy in metastatic colorectal cancer after first-line treatment: a meta-analysis of randomized trials. *Br J Cancer* 2014;111(6):1122–31. PMID: 25072258.
56. Francoso A., Simioni P.U. Immunotherapy for the treatment of colorectal tumors: focus on approved and in-clinical-trial monoclonal antibodies. *Drug Des Devel Ther* 2017;11:177–84. PMID: 28138221. DOI: 10.2147/DDDT.S119036.
57. Lin E.H. A randomized, phase II study of the anti-insulin-like growth factor receptor type 1 (IGF-1R) monoclonal antibody robatumumab (SCH 717454) in patients with advanced colorectal cancer. *Cancer Med* 2014;3(4):988–97. PMID: 24905030. DOI: 10.1002/cam4.263.
58. Patnaik A., LoRusso P.M., Messersmith W.A. et al. Phase Ib study evaluating MNRP1685A, a fully human anti-NRP1 monoclonal antibody, in combination with bevacizumab and paclitaxel in patients with advanced solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014;73(5):951–60. PMID: 24633809. DOI: 10.1007/s00280-014-2426-8.
59. Weekes C.D. A phase I study of the human monoclonal anti-NRP1 antibody MNRP1685A in patients with advanced solid tumors. *Invest New Drugs* 2014;32(4):653–60. PMID: 24604265.
60. Федянин М.Ю., Трякин А.А., Тюляндин С.Ю. Потенциальные предикторы эффективности анти-EGFR-терапии при метастатическом раке толстой кишки. Онкологическая проктология 2013;2:21–30. [Fedyanin M.Yu., Tryakin A.A., Tyulandin S.Yu. Potential predictors of the efficacy of anti-EGFR therapy in metastatic colon cancer. *Onkologicheskaya proktologiya* = Proctology Oncology 2013;2:21–30. (In Russ.)].
61. Секачева М.И. Регорафениб: новый препарат для лечения метастатического колоректального рака. Злокачественные опухоли 2016;2(18):69–76. [Sekacheva M.I. Regorafenib: new drug for metastatic colorectal cancer. *Zlokachestvennyye opukholi* = Malignant Tumors 2016;2(18):69–76. (In Russ.)].
62. Ohhara Y., Fukuda N., Takeuchi S. et al. Role of targeted therapy in metastatic colorectal cancer. *World J Gastrointest Oncol* 2016;8(9):642–55.

63. Yoshino T., Komatsu Y., Yamada Y. et al. Randomized phase III trial of regorafenib in metastatic colorectal cancer: analysis of the CORRECT Japanese and non-Japanese subpopulations. *Invest New Drugs* 2015;33(3):740–50. PMID: 25213161. DOI: 10.1007/s10637-014-0154-x.
64. Goel G. Evolution of regorafenib from bench to bedside in colorectal cancer: Is it an attractive option or merely a “me too” drug? *Cancer Manag Res* 2018;10:425–37. PMID: 29563833. DOI: 10.2147/CMAR.S88825.
65. Кoryтова Л.И., Таразов П.Г., Гопта Е.В., Поликарпов А.А. Лучевая терапия в комбинированном лечении метастазов колоректального рака в печень. *Паллиативная медицина и реабилитация* 2009;3:27–30. [Korytova L.I., Tarazov P.G., Gupta E.V., Polikarpov A.A. Radiotherapy in the combination treatment of colorectal cancer with liver metastases. *Palliativnaya meditsina i reabilitatsiya = Palliative Care and Rehabilitation* 2009;3:27–30. (In Russ.)].
66. Lassen U.N., Meulendijks D., Siu L.L. et al. A phase I monotherapy study of RG7112, a first-in-class monoclonal antibody targeting TWEAK signaling in patients with advanced cancers. *Clin Cancer Res* 2015;21(2):258–66.
67. Clinical Study Report CS1008-A-E203. Version 1.0, 2012. 7 p.
68. Rocha Lima C.M., Bayraktar S., Flores A.M. et al. Phase Ib study of drozitumab combined with first-line mFOLFOX6 plus bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer. *Cancer Invest* 2012;30(10):727–31. PMID: 23061802. DOI: 10.3109/07357907.2012.732163.
69. Bendell J.C., Lenz H.J., Ryan T. et al. Phase 1/2 study of KRN330, a fully human anti-A33 monoclonal antibody, plus irinotecan as second-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer. *Invest New Drugs* 2014;32(4):682–90. PMID: 24691674. DOI: 10.1007/s10637-014-0088-3.
70. Infante J.R., Bendell J.C., Goff L.W. et al. Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of the anti-A33 fully-human monoclonal antibody, KRN330, in patients with advanced colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2013;49(6):1169–75. PMID: 23294608. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.11.033.
71. Deming D.A., Cavalcante L.L., Lubner S.J. et al. A phase I study of selumetinib (AZD6244/ARRY-142866), a MEK1/2 inhibitor, in combination with cetuximab in refractory solid tumors and KRAS mutant colorectal cancer. *Invest New Drugs* 2016;34(2):168–75. PMID: 26666244. DOI: 10.1007/s10637-015-0314-7.
72. Sobrero A.F., Bordonaro R., Bencardino K. et al. Ziv-aflibercept (Z) in combination with FOLFIRI for second-line treatment of patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Interim safety data from the global Aflibercept Safety and Quality-of-Life Program in pts pretreated with bevacizumab (B). *J Clin Oncol* 2015;33:528. DOI: 10.1200/jco.2015.33.3_suppl.528.

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

Комплексное лечение больных раком прямой кишки с синхронными отдаленными метастазами

В.А. Алиев, Ю.А. Барсуков, З.З. Мамедли, В.В. Макарова, Д.В. Кузьмичев, А.В. Николаев,
И.Ш. Татаев, Н.А. Доброва, Р.И. Тамразов, Х.Э. Джумабаев

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

Цель исследования — изучить непосредственные и отдаленные результаты хирургического, комбинированного и комплексного лечения больных метастатическим раком прямой кишки.

Материалы и методы. Данная работа основана на ретроспективном анализе проспективно собранной базы данных результатов лечения больных раком прямой кишки, которым проводилось хирургическое, комбинированное (операция и химиотерапия) и комплексное (химиолучевая терапия, операция и химиотерапия) лечение в проктологическом отделении ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 1999 г. по июнь 2015 г. Исследуемые параметры включали общую выживаемость, частоту послеоперационных осложнений, частоту послеоперационной летальности, частоту осложнений химиолучевой терапии.

Результаты. Всего в исследуемые 3 группы вошло 366 пациентов. Общая 2-летняя выживаемость в 3-й группе (комплексное лечение) составила 83 % по сравнению с 40 % в 1-й и 2-й группах, медиана выживаемости — 43 мес по сравнению с 18 мес во 2-й группе и 14 мес в 1-й группе, частота послеоперационных осложнений — 19 % в 1-й группе, 13,4 % — во 2-й, 15,1 % — в 3-й. Послеоперационная летальность (1,1 %) зафиксирована только в 3-й группе.

Выводы. Комплексный подход лечения позволяет значительно увеличить показатели общей выживаемости больных метастатическим раком прямой кишки без повышения риска послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: колоректальный рак, хирургическое лечение, комбинированное лечение, комплексное лечение

Для цитирования: Алиев В.А., Барсуков Ю.А., Мамедли З.З. и др. Комплексное лечение больных раком прямой кишки с синхронными отдаленными метастазами. Онкологическая колопроктология 2018;8(4):47–59.

DOI: 10.17650/2220-3478-2018-8-4-47-59

Comprehensive treatment of rectal cancer patients with synchronous distant metastases

V.A. Aliev, Yu.A. Barsukov, Z.Z. Mamedli, V.V. Makarova, D.V. Kuzmichev, A.V. Nikolaev,
I.Sh. Tataev, N.A. Dobrova, R.I. Tamrazov, Kh.E. Dzhumabaev

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

Objective: to analyze short-term and long-term outcomes of surgical, combination, and comprehensive treatment in patients with metastatic rectal cancer.

Materials and methods. We performed a retrospective analysis of prospectively collected data on the outcomes of rectal cancer patients receiving surgical, combination (surgery + chemotherapy), or comprehensive (chemoradiotherapy + surgery + chemotherapy) treatment in the Department of Proctology at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, between 1999 and 2015. We assessed overall survival, frequency of postoperative complications, postoperative death rates and frequency of complications associated with chemoradiotherapy.

Results. The study included 366 patients that were divided into 3 groups according to the treatment strategy. The 2-year survival rate was 83 % in group 3 (comprehensive treatment) vs 40 % in groups 1 and 2. Median survival was 43 months in group 3 compared to 18 and 14 months in groups 2 and 1 respectively. The number of postoperative complications was 19 %, 13.4 %, and 15.1 % in groups 1, 2 and 3 respectively. There was one postoperative death (1.1 %) in group 3.

Conclusion. Comprehensive treatment significantly improves overall survival of rectal cancer patients without increasing the risk of postoperative complications.

Key words: colorectal cancer, surgery, combination treatment, comprehensive treatment

For citation: Aliev V.A., Barsukov Yu.A., Mamedli Z.Z. et al. Comprehensive treatment of rectal cancer patients with synchronous distant metastases. Onkologicheskaya Koloproktologiya = Colorectal Oncology 2018;8(4):47–59.

Введение

Развитие методов комбинированного и комплексного лечения больных диссеминированным раком прямой кишки (РПК) привело к значительному улучшению отдаленных результатов лечения в данной группе пациентов. Использование предоперационной лучевой терапии входит в стандарты лечения локализованного и местно-распространенного РПК. Роль данного метода у пациентов с метастатической формой заболевания остается дискуссионной.

Первый шаг по использованию химиотерапии для лечения РПК сделали С. Heidelberger и соавт. (1957), применившие 5-фторурацил [1]. В 2013 г. Р. Cooray и соавт. показали высокую эффективность сочетания интенсивной химиотерапии и радикальной лучевой терапии при метастатическом РПК [2]. Т.Н. van Dijk и соавт. (2010) впервые опубликовали результаты радикальных хирургических вмешательств у больных РПК с синхронными отдаленными метастазами, выполненных после комбинации курса лучевой терапии с лекарственной терапией, с высокими показателями выполнения R0-резекций; 2-летняя общая выживаемость составляла 80 %, токсичность была приемлема, а связанные с лечением смертельные случаи не встречались [3]. J. Suarez и соавт. (2010) сообщили об использовании длительного облучения первичной опухоли до суммарной очаговой дозы 50 Гр в течение 4 нед с одновременным применением двухнедельной предоперационной химиотерапии (по схеме XELOX) при РПК с синхронными отдаленными метастазами. М. Michael и соавт. (2012) показали, что химиолучевая терапия эффективна при РПК с резектабельными отдаленными метастазами.

Таким образом, по данным литературы, выбор тактики лечения больных РПК с синхронными отдаленными метастазами зависит от локализации и степени местного распространения первичной опухоли, количества отдаленных метастазов в пораженном органе, наличия внепеченочных метастазов. Опубликованные исследования носят преимущественно ретроспективный характер и основаны на анализе результатов лечения небольших групп пациентов, что делает актуальной дальнейшую работу в данном направлении.

Цель данного исследования — изучить непосредственные и отдаленные результаты хирургического, комбинированного и комплексного видов лечения больных метастатическим РПК и сформулировать современную стратегию лечения с наиболее благоприятным прогнозом данной онкологической патологии на основании опыта 1 клиники.

Материалы и методы

Данная работа основана на ретроспективном сравнительном анализе проспективно собранной базы данных результатов лечения больных РПК, которым

проводилось хирургическое, комплексное и комбинированное лечение в проктологическом отделении ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» («НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина») Минздрава России в период с 1999 г. по июнь 2015 г. У всех этих пациентов при первичном обращении в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» был диагностирован РПК с синхронными метастазами в отдаленные органы. В исследование включали больных в возрасте от 18 до 70 лет с локализованным РПК с синхронными отдаленными метастазами (стадии T2–3NxM1) и морфологической верификацией, больных с потенциально курабельными синхронными метастазами в печень (кроме центральной локализации, ворот печени и вблизи крупных сосудов), больных, имеющих потенциально резектабельные синхронные метастазы в легкие (кроме центральной локализации, бифуркации трахеи и вблизи крупных сосудов), больных с метастазами в яичники, с поражением метастазами не более 2 органов либо с локальным канцероматозом брюшины (в малом тазу) без наличия проявлений болезни в других органах. Обязательными условиями были отсутствие предшествующей химио-, иммуно-, лучевой или гормональной терапии и нормальные гематологические показатели до начала исследования. Из исследования исключали больных, имевших отдаленные метастазы в головной мозг, кости, забрюшинные лимфатические узлы либо поражение более 2 органов, больных с сочетанием канцероматоза брюшины с другими отдаленными проявлениями болезни. Также критериями исключения являлись общее состояние больного по шкале ECOG-ВОЗ более 2 баллов, по шкале Карновского — менее 70 %, наличие в анамнезе других онкологических и аутоиммунных заболеваний и активных системных инфекций, выраженной патологии сердечно-сосудистой системы, неврологических и психиатрических нарушений, декомпенсированного сахарного диабета, хронической диареи или синдрома мальабсорбции, положительного теста на вирус иммунодефицита человека, гепатиты В и С, сифилис, нарушения функции печени и почек, гематологической функции.

Мы разделили всех вошедших в наше исследование пациентов на 3 группы. В каждой группе больным выполнены паллиативные вмешательства, включающие циторедуктивные операции в объеме удаления первичного очага, полные циторедуктивные операции в объеме R0-резекций и симптоматические операции.

Первую группу (хирургическое лечение) составили больные РПК, которым выполнялись паллиативные хирургические вмешательства. Данная группа больных набрана ретроспективно до 2004 г., всем пациентам до и после операции не проводилась лекарственная терапия. Во 2-ю группу (комбинированное лечение) вошли больные РПК, которым выполнялись

паллиативные хирургические вмешательства различного объема с последующей лекарственной терапией. Третью группу (комплексное лечение) составили больные РПК, которым на 1-м этапе проводили предоперационную химиолучевую терапию, а в последующем — циторедуктивные вмешательства различного объема с послеоперационной лекарственной терапией. Эта группа больных набрана путем анализа проспективно собранной базы данных пациентов, получавших лечение с 2009 по 2014 г.

В группу комплексного лечения вошли больные РПК с синхронными отдаленными метастазами, у которых был разработан и применен новый вариант лечения, основанный на одновременном применении неoadъювантной химиолучевой терапии с последующим выполнением оперативного вмешательства и нескольких курсов адъювантной химиотерапии. Идеология данного варианта комплексного лечения заключалась в обеспечении локального контроля заболевания за счет химиолучевого компонента. В эту группу были включены больные метастатическим РПК сT3N0 или сT1–3N1–2 стадий без поражения циркулярного края резекции по данным магнитно-резонансной томографии. В качестве неoadъювантной терапии использовали курс дистанционной трехмерной конформной (3D–CRT) лучевой терапии по короткой программе: разовая очаговая доза на первичную опухоль и зону регионарного метастазирования — 5 Гр в течение 5 дней до суммарной очаговой дозы 25 Гр (40 изоГр). Лучевую терапию применяли на фоне радиомодулирующих агентов: сверхвысокочастотной гипертермии и композитной смеси с метронидазолом *per rectum*.

Локальную сверхвысокочастотную гипертермию выполняли после проведения 2 сеансов лучевой терапии (суммарная очаговая доза — 10 Гр) в 3, 4 и 5-й дни облучения на аппарате «Яхта-4» в режиме сверхвысокочастотных волн 460 МГц при температуре 42,5–43,0 °C в течение 60 мин непосредственно после сеанса лучевой терапии, всего 3 сеанса. Метронидазол в составе композитной смеси в концентрации 10 мг/м² вводили внутримышечно во 2-й и 4-й дни с экспозицией 5 ч. В течение курса лечения проводили 3-кратную локальную сверхвысокочастотную гипертермию. Данная методика лечения защищена патентом РФ № 2453345 «Способ лечения рака прямой кишки с синхронными отдаленными метастазами». Вместе с лучевой терапией использовали режим полихимиотерапии по схеме FOLFOX6 с 1-го дня облучения (рис. 1).

Полихимиотерапия по схеме FOLFOX6: оксалиплатин 100 мг/м² поверхности тела, лейковорин 400 мг/м², 5-фторурацил 400 мг/м² болюсно, 5-фторурацил 2400 мг/м² 46-часовая инфузия (при помощи инфузомата).

После проведения химиолучевой терапии в дальнейшем проводилось от 2 до 3 курсов консолидирую-

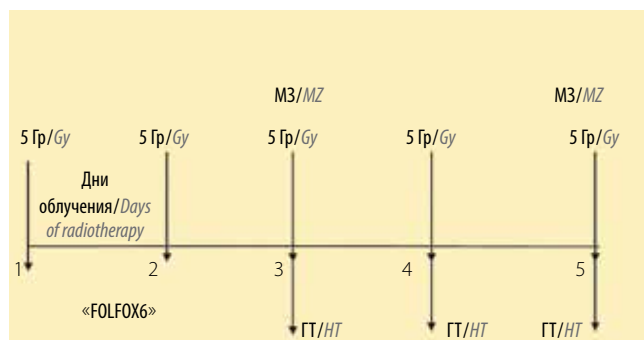


Рис. 1. Методика термохимиолучевой терапии. МЗ — метронидазол, ГТ — гипертермия

Fig. 1. Algorithm of thermochemoradiotherapy. MZ — metronidazole, HT — hyperthermia

щей полихимиотерапии также по схеме FOLFOX6 с интервалом 14 дней. При стабилизации и положительном эффекте выполнялись хирургические вмешательства различного объема как на прямой кишке, так и на отдаленных метастазах. При выполнении R0-резекций адъювантная полихимиотерапия проводилась в течение 6 мес. При прогрессировании опухолевого процесса пациенты получали 2-ю линию химиотерапии, а хирургическое лечение выполнялось только по витальным показаниям.

В контрольной группе комбинированного лечения на 1-м этапе выполнялась циторедуктивная операция в объеме удаления первичного очага, а в последующем — полихимиотерапия по схеме FOLFOX6.

Основными оцениваемыми параметрами были 2-летняя общая выживаемость и 2-летняя безрецидивная выживаемость.

Дополнительно изучались частота побочных эффектов комбинированного лечения по шкале NCI–CTC, частота и виды послеоперационных осложнений, случаи послеоперационной летальности, частота возникновения случаев и виды токсичности при комплексном лечении, степени лечебного патоморфоза.

Общую выживаемость рассчитывали от даты поступления больного в хирургический стационар до даты его смерти или последнего наблюдения, безрецидивную выживаемость — от даты поступления больного в хирургический стационар до даты прогрессирования или последнего наблюдения пациента без признаков прогрессирования заболевания, или даты смерти. Анализ выживаемости проводили методом Каплана–Мейера, *log-rank*-тест использовали для сравнения кривых выживаемости.

Для определения вероятности развития определенных событий в различных исследуемых группах использовали в таблицах 2×2 вычисление отношения шансов. Для критериев с нормальным распределением применяли тест Стьюдента, в остальных случаях — критерий Манна–Уитни. Во всех случаях использовали 95 % доверительный интервал. Качественные

признаки сравнивали с использованием χ^2 -теста с поправкой Йетса на непрерывность или точного критерия Фишера при малых выборках. Также использовали таблицы сопряжения 2×2. Статистический анализ данных проводили с помощью программы Statistica 6.0.

Результаты

Непосредственные результаты. В табл. 1 представлено распределение больных по видам лечения в зависимости от локализации первичной опухоли и характера хирургического вмешательства.

В группу хирургического лечения вошло 147 (40,2 %) больных метастатическим РПК, в группу комбинированного лечения – 130 (35,5 %), в группу комплексного лечения – 89 (24,3 %).

У больных метастатическим РПК после выполнения циторедуктивных и симптоматических операций выбор метода лечения достоверно различался ($p < 0,05$). При локализации первичной опухоли в прямой кишке чаще встречались осложнения после циторедуктивных операций, что составило 15,9 % по сравнению с 12,5 % после симптоматических операций. Статистических достоверных различий между группами нет ($p > 0,05$).

В табл. 2 представлены данные по частоте послеоперационных осложнений у больных с локализацией опухоли в прямой кишке в зависимости от вида операции и метода лечения.

Как видно из представленных данных, осложнения после операций при локализации опухоли в прямой кишке отмечены у 55 (15 %) больных. При локализации первичной опухоли в прямой кишке достоверных различий между группой комплексного лечения и другими группами не выявлено ($p = 0,71758$) как при циторедуктивных, так и при симптоматических операциях.

В табл. 3 представлены наиболее часто встречающиеся послеоперационные осложнения на всю группу метастатического РПК.

Как видно из таблицы, среди ранних гнойно-воспалительных послеоперационных осложнений наиболее частым является нагноение послеоперационной раны, среди негнойных – несостоятельность швов анастомоза, из урологических – атония мочевого пузыря.

В табл. 4 представлены данные о частоте послеоперационных осложнений у больных РПК в зависимости от объема оперативного вмешательства.

Чаше (42,3 %) встречались осложнения после выполнения брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки. Анализ данных таблицы свидетельствует о том, что достоверных различий по частоте послеоперационных осложнений не выявлено как среди всех видов паллиативных операций, так при сравнении осложнений после выполнения брюшно-анальных резекций и брюшно-промежностных экстирпаций прямой кишки.

Таблица 1. Распределение больных метастатическим раком прямой кишки по виду лечения с учетом выполненного паллиативного вмешательства, $n = 366$

Table 1. Distribution of patients with metastatic rectal cancer according to the treatment strategy and use of palliative surgery, $n = 366$

Вид оперативного вмешательства Type of surgery	Группа 1 (хирургическое лечение), $n = 147$ Group 1 (surgery), $n = 147$	Группа 2 (комбинированное лечение), $n = 130$ Group 2 (combination treatment), $n = 130$	Группа 3 (комплексное лечение), $n = 89$ Group 3 (comprehensive treatment), $n = 89$	Всего, n Total, n
Циторедуктивные операции, n (%) Cytorductive surgery, n (%)	121 (82,3)	119 (91,6)	86 (96,6)	326
Симптоматические операции, n (%) Symptomatic surgery, n (%)	26 (17,6)	11 (8,4)	3 (3,3)	40

Таблица 2. Частота послеоперационных осложнений после паллиативных операций у больных раком прямой кишки, $n = 366$

Table 2. Frequency of postoperative complications after palliative surgery in patients with rectal cancer, $n = 366$

Послеоперационные осложнения Postoperative complications	Группа 1 (хирургическое лечение), $n = 121$ Group 1 (surgery), $n = 121$	Группа 2 (комбинированное лечение), $n = 119$ Group 2 (combination treatment), $n = 119$	Группа 3 (комплексное лечение), $n = 86$ Group 3 (comprehensive treatment), $n = 86$	Симптоматические операции, $n = 26$ Symptomatic surgery, $n = 26$
Есть, n (%) Yes, n (%)	23 (19,0)	16 (13,4)	13 (15,1)	3 (11,5)
Нет, n No, n	98	103	73	23

Таблица 3. Частота послеоперационных осложнений на всю группу больных метастатическим раком прямой кишки

Table 3. Frequency of postoperative complications in all patients with metastatic rectal cancer

Послеоперационные осложнения Postoperative complications	Количество осложнений, n (%) Number of complications, n (%)
Гнойно-воспалительные осложнения: Purulent complications:	
нагноение послеоперационной раны surgical wound suppuration	5 (1,3)
абсцесс в брюшной полости или в малом тазу abdominal or pelvic abscess	4 (1,1)
флегмона таза pelvic phlegmon	3 (0,8)
сепсис sepsis	3 (0,8)
Негнойные осложнения: Non-purulent complications:	
несостоятельность швов анастомоза anastomosis leakage	14 (3,8)
эвентрация eventration	3 (0,8)
парез paresis	2 (0,5)
кишечная непроходимость intestinal obstruction	2 (0,5)
кровотечение из желудка gastric bleeding	2 (0,5)
Урологические осложнения: Urological complications:	
атония мочевого пузыря bladder atony	7 (1,9)
пиелонефрит pyelonephritis	3 (0,8)
тампонада мочевого пузыря bladder tamponade	3 (0,8)

Таблица 4. Частота послеоперационных осложнений у больных метастатическим раком прямой кишки

Table 4. Frequency of postoperative complications in patients with metastatic rectal cancer

Вид операции Type of surgery	Послеоперационные осложнения Postoperative complications	
	есть, n (%) yes, n (%)	нет, n no, n
Чрезбрюшная резекция прямой кишки Transabdominal rectal resections	14 (26,1)	102
Брюшно-анальная резекция прямой кишки Abdominoanal rectal resection	9 (17,3)	48
Операция Гартмана Hartmann's procedure	7 (13,5)	49
Брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки Abdominoperineal rectal extirpation	22 (42,3)	71
Трансанальная резекция Transanal resection	0	1

Послеоперационная летальность. Вторым не менее важным параметром непосредственных результатов хирургического лечения является показатель послеоперационной летальности. В нашем исследовании всего умерло 2 (0,6 %) пациентов из 366 проопериро-

ванных больных РПК с синхронными отдаленными метастазами. Причиной летальных исходов была острая почечно-печеночная недостаточность.

В табл. 5 представлена послеоперационная летальность при метастатическом РПК в зависимости от вида лечения.

Таблица 5. Послеоперационная летальность при метастатическом раке прямой кишки

Table 5. Postoperative death rates in patients with metastatic rectal cancer

Послеоперационная летальность Postoperative deaths	Группа 1 (хирургическое лечение), <i>n</i> = 121 Group 1 (surgery), <i>n</i> = 121	Группа 2 (комбинированное лечение), <i>n</i> = 119 Group 2 (combination treatment), <i>n</i> = 119	Группа 3 (комплексное лечение), <i>n</i> = 86 Group 3 (comprehensive treatment), <i>n</i> = 86
Есть, <i>n</i> (%) Yes, <i>n</i> (%)	0	0	1 (1,1)
Нет, <i>n</i> No, <i>n</i>	121	119	85

Таблица 6. Наиболее часто встречающиеся виды токсичности у больных метастатическим раком прямой кишки при комплексном лечении

Table 6. Most common types of toxicity in patients with metastatic rectal cancer receiving comprehensive treatment

Вид токсичности Type of toxicity	Число пациентов, <i>n</i> (%) Number of patients, <i>n</i> (%)
Диарея Diarrhea	15 (17,4)
Проктит Proctitis	3 (3,4)
Лейконейтропения Leuko/neutropenia	5 (5,8)
Рвота Vomiting	5 (5,8)
Токсичность не отмечена No toxicity	58 (67,4)

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о том, что частота осложнений при выполнении паллиативных операций по поводу диссеминированного колоректального рака находится на приемлемом уровне.

Переносимость нового (комплексного) метода лечения. В нашем исследовании наиболее часто отмечались явления диареи, лейкоцитопении и гепатологической токсичности.

В табл. 6 представлены наиболее часто встречающиеся виды токсичности у больных РПК с синхрон-

ными отдаленными метастазами, которым на 1-м этапе проводили предоперационную химиолучевую терапию (3-я группа).

Изучение лечебного патоморфоза в удаленных опухолях после различных вариантов неoadъювантной терапии при РПК проведено на препаратах 44 больных. Всего в 3-й группе изучено 92 препарата после проведения неoadъювантного лечения у больных РПК (табл. 7).

Наиболее часто (70 % случаев) встречался лечебный патоморфоз II и III степени. Полный лечебный

Таблица 7. Лечебный патоморфоз в опухоли (химиотерапия по схеме FOLFOX + лучевая терапия 25 Гр), *n* (%)

Table 7. Therapeutic pathomorphosis in tumors (FOLFOX chemotherapy + radiotherapy 25 Gy), *n* (%)

Степень патоморфоза Grade of therapeutic pathomorphosis	Первичная опухоль (<i>n</i> = 57) Primary tumor (<i>n</i> = 57)	Регионарные лимфатические узлы (<i>n</i> = 18) Regional lymph nodes (<i>n</i> = 18)	Отдаленные метастазы (<i>n</i> = 17) Distant metastases (<i>n</i> = 17)
I	8 (14,0)	1 (2,9)	4 (14,7)
II	24 (42,1)	3 (8,8)	3 (8,8)
III	18 (31,3)	4 (14,7)	2 (5,8)
IV	5 (8,7)	2 (5,8)	3 (8,8)
Патоморфоз не отмечен No therapeutic pathomorphosis	2 (3,5)	8 (23,5)	7 (20,5)

патоморфоз зарегистрирован у 5 больных. Такая же тенденция частоты лечебного патоморфоза отмечена при изучении ее в регионарных лимфатических узлах и отдаленных метастазах.

Отдаленные результаты. Важнейшими показателями, отражающими эффективность лечения, являются его отдаленные результаты. Они изучены у 366 больных метастатическим РПК, которые лечились в ФГБУ «НМИЦ им. Н.Н. Блохина» в период с 1999 г. по июль 2014 г.

Медиана выживаемости у больных с локализацией опухоли в прямой кишке (метастатический РПК) составила 19 мес.

У 86 больных 3-й группы (комплексного лечения) с локализацией первичной опухоли в прямой кишке после проведения химиолучевого лечения выполнены циторедуктивные операции, во 2-й группе — у 109 больных, в группу чисто хирургического лечения (1-я группа) включено 110 пациентов. Таким образом, всего прослежено 305 больных метастатическим РПК, из них 185 (60,6 %) погибли от основного заболевания, а 120 (39,3 %) продолжают наблюдаться. На рис. 2 представлены сравнительные данные этих 3 групп по показателям общей выживаемости.

Из рис. 2 видно, что показатели общей выживаемости больных РПК с синхронными отдаленными метастазами, которым выполнены циторедуктивные операции, зависят от метода лечения. Наилучшие показатели были получены в 3-й группе больных, при комбинированном лечении (2-я группа) общая выживаемость была достоверно выше, чем при чисто хирургическом лечении (1-я группа). Так, показатели 2- и 4-летней общей выживаемости в 3-й группе (комплексного лечения) составили 75,1 и 45,5 % соответственно, что практически в 2 раза выше по сравнению

со 2-й группой (40,9 и 18,6 % соответственно) и выше по сравнению с 1-й группой (32,1 и 18,0 % соответственно). Различия показателей выживаемости в группе комплексного лечения по сравнению с 2 контрольными группами статистически достоверны ($p = 0,000001$). Медиана выживаемости в 3-й группе составила 43 мес, во 2-й группе — 28 мес, в 1-й группе (только хирургическое лечение) — 20 мес.

Таким образом, нами показано достоверное улучшение отдаленных результатов лечения по показателям общей выживаемости больных с локализацией первичной опухоли в прямой кишке, которым на 1-м этапе проведена химиолучевая терапия.

Результаты лечения после выполнения полных циторедуктивных операций (R0). Одним из самых важных разделов нашей работы является изучение целесообразности удаления и первичной опухоли, и отдаленных метастазов, т.е. выполнения так называемых полных циторедуктивных операций (R0-резекций), основной целью которых является уменьшение опухолевой массы в организме. Количество метастатических узлов в отдаленных органах определяет прогноз заболевания. Как уже говорилось выше, если количество метастатических очагов не превышало 5 (включая солитарные метастазы в печень, легкие, яичники, тонкую кишку, матку), то эту категорию больных мы обозначали как резектабельные (или потенциально резектабельные). Необходимо отметить, что в эту категорию пациентов включены больные с единичным поражением лимфатических узлов по ходу общих подвздошных сосудов (верифицированные морфологически). У большинства (78 %; 238 из 305) пациентов, которым выполнены циторедуктивные операции, резектабельные метастазы были диагностированы в печени. На рис. 3 представлены отдаленные результаты лечения больных, имевших резектабельные отдаленные метастазы, во всех трех группах.

Как видно из рис. 3, при резектабельных отдаленных метастазах после выполнения циторедуктивных операций выживаемость различна и зависит от подхода к лечению. Общая выживаемость лучше при комбинированном (2-я группа) и комплексном (3-я группа) методах лечения, и хуже при чисто хирургическом подходе (1-я группа). При сравнении сразу 3 групп различия были статистически недостоверны, при их попарном сравнении — достоверны ($p < 0,05$). Так, показатели 2-летней выживаемости в 3-й группе (комплексного лечения) достоверно в 1,5 раза выше, чем в 1-й группе (хирургического лечения), что составило 76 и 50 % соответственно. Общая 2-летняя выживаемость во 2-й группе (комбинированного лечения) в 1,2 раза выше, чем в 1-й группе (хирургического лечения), что составило 63 и 50 % соответственно. Медиана выживаемости в 3-й группе (комплексного лечения) составила 43 мес, во 2-й группе (комбинированного лечения) — 32,5 мес, в 1-й группе (хирургического лечения) — 20 мес.

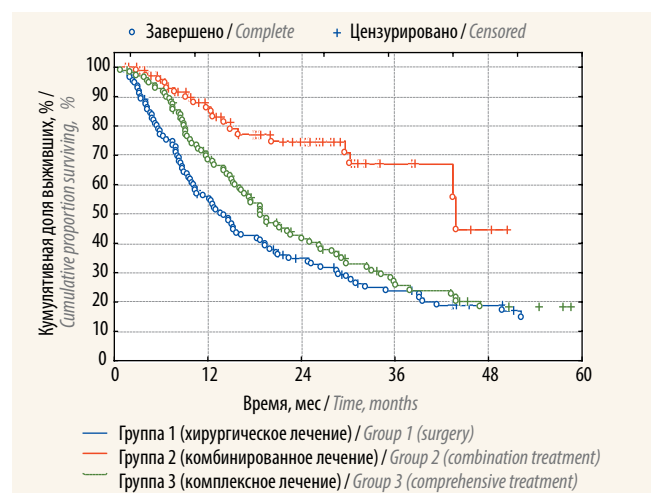


Рис. 2. Общая выживаемость больных метастатическим раком прямой кишки в зависимости от метода лечения

Fig. 2. Overall survival of patients with metastatic rectal cancer depending on the treatment strategy

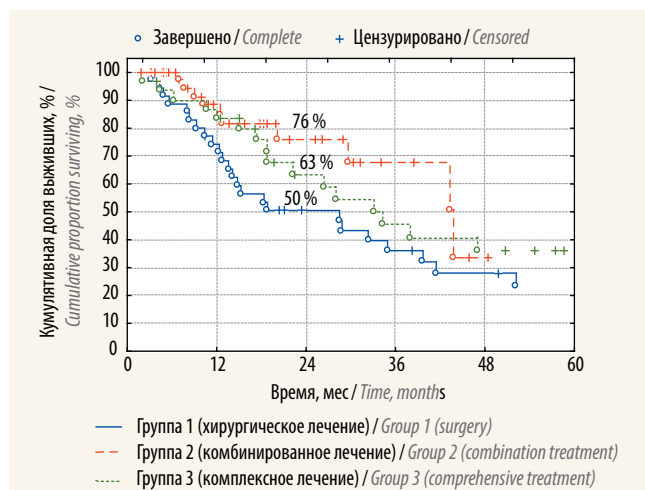


Рис. 3. Общая выживаемость больных с резектабельными отдаленными метастазами после выполнения циторедуктивных операций ($p = 0,05$)

Fig. 3. Overall survival of patients with resectable distant metastases after cytoreductive surgery ($p = 0.05$)

В дальнейшем нами проанализирована роль выполнения полных циторедуктивных операций у больных с резектабельными отдаленными метастазами. К сожалению, не все пациенты подверглись радикальному хирургическому вмешательству. Всего из включенных в исследование больных у 80 выполнены подобные оперативные вмешательства. Мы не учитывали синхронность или метасинхронность выполнения подобных циторедуктивных операций.

Необходимо отметить, что частота выполнения R0-резекций увеличивалась с эволюцией развития подходов лечения больных колоректальным раком с синхронными отдаленными метастазами. Как видно из табл. 8, большинство пациентов с R0-резекцией было зарегистрировано в 3-й группе (комплексного лечения).

На рис. 4 представлены отдаленные результаты лечения в группах.

Как видно из представленных на рис. 4 данных, полные циторедуктивные операции, или так

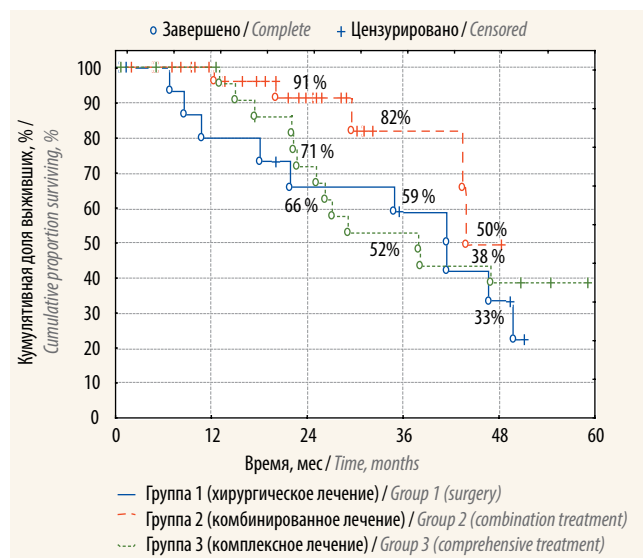


Рис. 4. Общая выживаемость больных после выполнения полных циторедуктивных операций (R0-резекций)

Fig. 4. Overall survival of patients after complete cytoreductive surgeries (R0 resections)

называемые радикальные хирургические вмешательства, увеличивают показатели общей 2-летней выживаемости больных метастатическим колоректальным раком во всех 3 группах. При этом в 3-й группе больных, которым проводилось комплексное лечение, отдаленные результаты лучше, чем в других. При сравнении всех 3 групп различия по критерию общей выживаемости статистически недостоверны ($p = 0,10829$). Мы проанализировали группы между собой попарно; так, общая 2-летняя выживаемость в 3-й группе была выше по сравнению со 2-й группой лечения. Данные статистически недостоверны ($p = 0,0719$), но достоверны по другим методам сравнения (Cox's F-Test $p = 0,004$, Gehan's Wilcoxon Test $p = 0,02926$, Peto & Peto Wilcoxon Test $p = 0,04939$).

Общая 2-летняя выживаемость больных в группе комплексного лечения (3-я группа) составила 91 %,

Таблица 8. Распределение больных в зависимости от характера выполненных операций в объеме R0-резекций

Table 8. Distribution of patients according to the treatment strategy and the type of surgery

Группа пациентов Patient group	Число пациентов, подвергшихся циторедуктивным операциям/R0-резекциям, n (%) Number of patients who underwent cytoreductive surgery/R0 resections, n (%)
Хирургическое лечение Surgery	110/17 (15,5)
Комбинированное лечение Combination treatment	109/26 (23,8)
Комплексное лечение Comprehensive treatment	86/37 (43,1)
Всего Total	305/80 (100)

3-летняя — 82 %, до 4 лет дожили 50 % пациентов. Медиана выживаемости в этой группе составила 43,7 мес.

Во 2-й группе пациентов, получавших послеоперационное лечение, общая 2-летняя выживаемость составила 71 %, 3-летняя — 52 %, до 4 лет дожили 38 % больных. Медиана выживаемости в этой группе составила 34 мес.

Среди больных исторического контроля (1-я группа — хирургическое лечение), где R0-резекции не дополнялись химиотерапией, общая 2-летняя выживаемость составила 66 %, 3-летняя — 59 %, до 4 лет дожили 33 % пациентов. Медиана выживаемости в этой группе составила 41 мес.

Таким образом, на основании проведенного анализа продемонстрировано и обосновано выполнение R0-резекции в группе больных, которым проведено комплексное лечение (3-я группа), позволяющее увеличить показатели общей 2-летней выживаемости с 76 до 91 %.

На рис. 5 представлены отдаленные результаты лечения больных РПК с синхронными единичными метастазами в печень, а на рис. 6 — больных РПК с множественными метастазами в печень, которым выполнены циторедуктивные операции, при сравнении 3 групп (хирургическое, комбинированное и комплексное лечение).

В группе больных с единичными метастазами в печень прослежено 98 пациентов, из которых 48 (48,9 %) умерли от основного заболевания, 50 (51 %) пациентов на момент цензурирования продолжают наблюдаться. Как видно из рис. 5, общая 2-летняя выживаемость в 3-й группе комплексной терапии РПК с единичными метастазами в печени составила

79 %, во 2-й группе (комбинированного лечения) — 62 %, в 1-й группе (хирургического лечения) — 50 %. Среди больных с множественными метастазами в печени отмечена тенденция ($p = 0,08488$) к улучшению отдаленных результатов за счет использования комплексного подхода лечения больных метастатическим РПК.

Учитывая отсутствие достоверности результатов лечения в 3 группах, мы сравнили 2-ю и 3-ю группы между собой. При попарном сравнении этих групп отмечается достоверное улучшение показателей общей 2-летней выживаемости больных метастатическим РПК за счет использования комплексного подхода лечения как в группе с единичными метастазами в печени, так и в группе с множественными. На рис. 7 и 8 представлены отдаленные результаты лечения больных метастатическим РПК с единичными и множественными метастазами в печень при сравнении групп комбинированного и комплексного методов лечения.

При сравнении этих групп доказано, что общая 2-летняя выживаемость в 3-й группе больных с единичными метастазами в печени в 1,95 раза выше, чем во 2 группе, — 78 и 40 % соответственно (см. рис. 7), и в 2,6 раза выше у больных с множественными метастазами в печень — 78 и 30 % соответственно (см. рис. 8). Данные между группами статистически достоверны по 2 тестам: *log-rank*-тест $p = 0,00179$ и *Cox's F-Test* $p = 0,00014$.

При анализе отдаленных результатов лечения больных РПК с синхронным поражением печени и других органов (M1b) мы также получили достоверное улучшение результатов при использовании

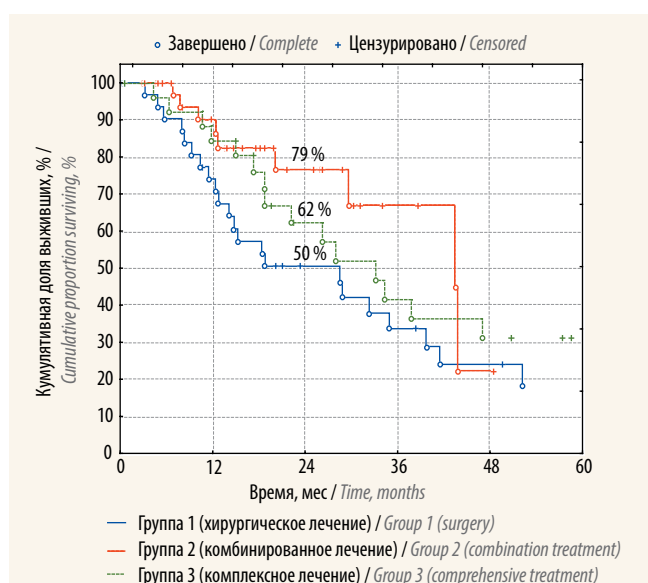


Рис. 5. Общая выживаемость больных метастатическим раком прямой кишки с единичными метастазами в печень

Fig. 5. Overall survival of rectal cancer patients with few liver metastases

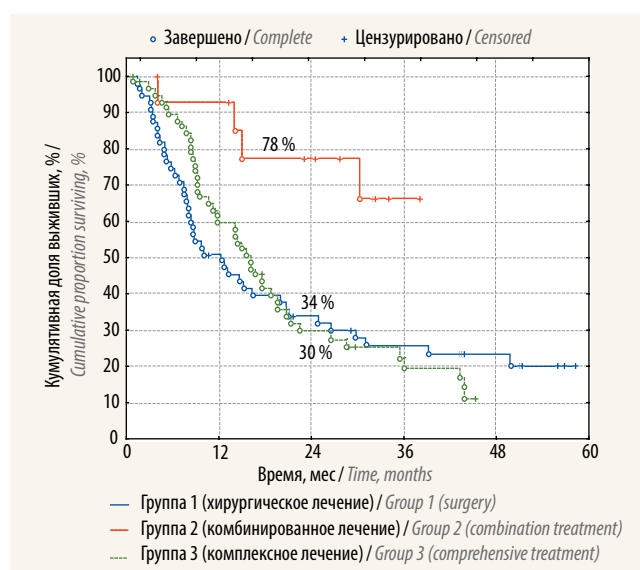


Рис. 6. Общая выживаемость больных метастатическим раком прямой кишки с множественными метастазами в печень

Fig. 6. Overall survival of rectal cancer patients with multiple liver metastases

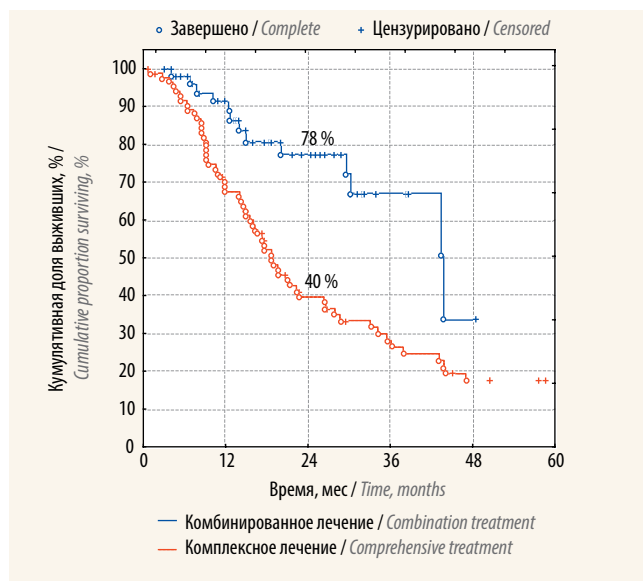


Рис. 7. Общая выживаемость больных метастатическим раком прямой кишки с единичными метастазами в печень в зависимости от подходов лечения (комбинированное или комплексное)

Fig. 7. Overall survival of rectal cancer patients with few liver metastases depending on the treatment strategy (combination or comprehensive treatment)

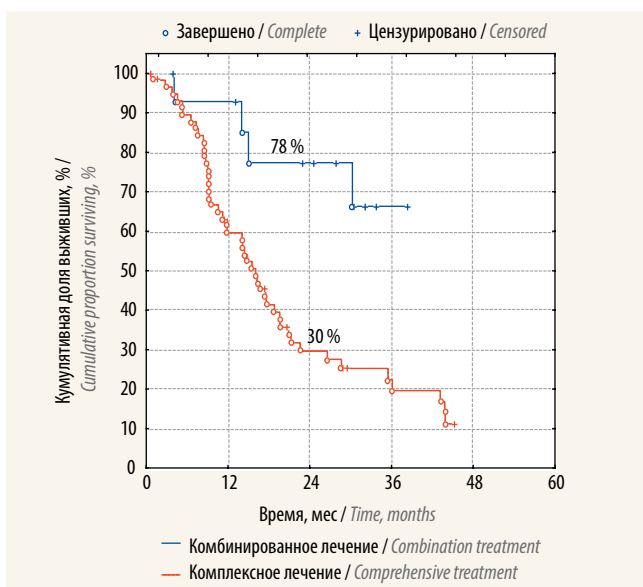


Рис. 8. Общая выживаемость больных метастатическим раком прямой кишки с множественными метастазами в печень в зависимости от подходов лечения (комбинированное или комплексное)

Fig. 8. Overall survival of rectal cancer patients with multiple liver metastases depending on the treatment strategy (combination or comprehensive treatment)

комплексного подхода. Из 213 больных прослежено 193 пациента, из которых 133 (68,9 %) умерли от основного заболевания, 60 (31,1 %) больных на момент цензурирования продолжают наблюдаться. Всем больным выполнены циторедуктивные операции в объеме удаления первичного очага. В 1-ю группу (хирургического лечения) включен 71 пациент, во 2-ю

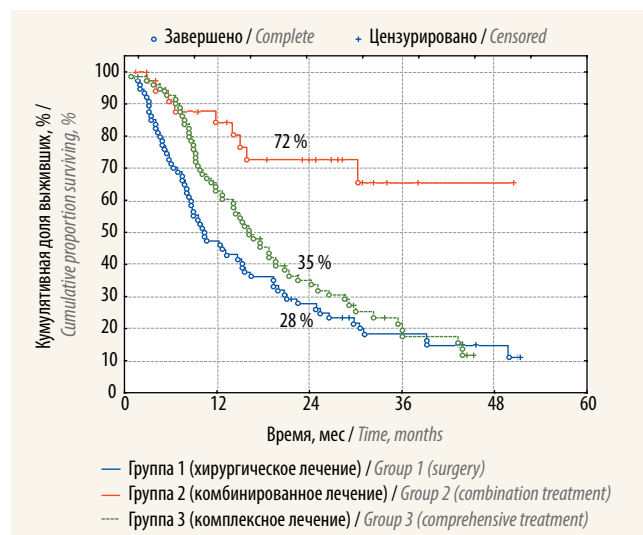


Рис. 9. Общая выживаемость больных раком прямой кишки с M1b-стадией

Fig. 9. Overall survival of patients with stage M1b rectal cancer

группу (комбинированного лечения) — 81, в 3-ю группу (комплексного лечения) — 39. На рис. 9 представлены сравнительные данные отдаленных результатов лечения 3 групп больных.

Как видно из рис. 9, комплексный подход лечения с использованием предоперационной химиолучевой терапии у больных РПК с метастатическим поражением более 1 органа более чем в 2 раза увеличивает показатели общей 2-летней выживаемости по сравнению с остальными группами. Так, общая 2-летняя выживаемость составила в 3-й группе 72 %, во 2-й группе — 35 %, в 1-й группе — 28 %. Медиана выживаемости в 1-й группе (хирургического лечения) составила 10 мес, во 2-й группе (комбинированного лечения) — 16 мес, в 3-й группе (комплексного лечения) медиана не достигнута ($p = 0,00014$).

Нами проанализированы отдаленные результаты лечения по критерию общей выживаемости больных с локализацией первичной опухоли в прямой кишке после проведения химиолучевой терапии (3-я группа) в зависимости от степени лечебного патоморфоза. На рис. 10 представлена общая выживаемость больных с учетом лечебного патоморфоза.

Как видно из рис. 10, общая выживаемость больных РПК после проведения комплексного лечения достоверно не различалась при разных степенях патоморфоза. При лечебном патоморфозе II и III степени общая 2-летняя выживаемость была лучше, чем при патоморфозе I степени и его отсутствии. При лечебном патоморфозе II и III степени общая 2-летняя выживаемость составила 81 и 82 % соответственно, при патоморфозе I степени — 71 %, при отсутствии ответа на лечение 2-летняя выживаемость составила лишь 20 %. Необходимо отметить, что при лечебном патомор-

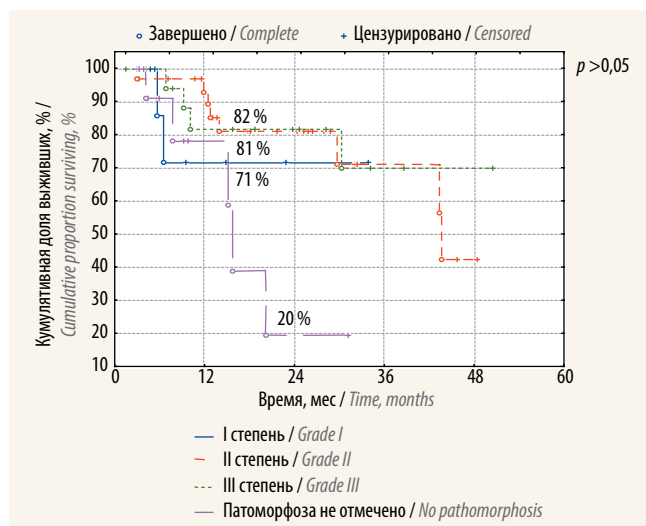


Рис. 10. Общая выживаемость больных раком прямой кишки 3-й группы (комплексного лечения) в зависимости от показателей лечебного патоморфоза

Fig. 10. Overall survival of patients with rectal cancer from group 3 (comprehensive treatment) depending on the grade of therapeutic pathomorphosis

фозе IV степени все 5 больных наблюдаются до 2 лет.

Обсуждение

Несмотря на прогресс в клинической медицине, направленный на улучшение диагностики и лечения злокачественных опухолей, а также внедрение скрининговых методов выявления колоректального рака, заболеваемость РПК в XXI веке растет [6]. Диссеминированный процесс (IV стадия) составляет около 25 % всех случаев РПК [7]. Хотя данная когорта пациентов хорошо представлена в практике онкологического колопроктолога, стандартов и однозначных подходов к их лечению в настоящее время все еще нет [8].

Применение химиолучевой терапии (комплексное лечение) у пациентов с РПК II–III стадий, обеспечивая местный контроль заболевания, достоверно улучшает отдаленные результаты лечения [9].

Для больных РПК с этими стадиями опухолевого процесса также доказано преимущество применения неoadъювантной химиолучевой терапии в сравнении с адъювантным режимом — такой подход уменьшает токсичность лечения и улучшает отдаленные онкологические результаты [10, 11].

Применение современной полихимиотерапии с резекцией метастатически пораженных органов (комбинированный подход) продемонстрировало улучшение как общей, так и безрецидивной выживаемости в сравнении с пациентами, которым применяли лишь 1 метод лечения [12, 13].

Успехи применения неoadъювантной химиолучевой терапии при II–III стадиях РПК и полихимио-

терапии с выполнением циторедуктивных вмешательств при IV стадии привели к формированию гипотезы об улучшении результатов лечения когорты пациентов с IV стадией РПК путем применения комплексного подхода (неoadъювантная химиолучевая терапия и циторедуктивное оперативное вмешательство).

В метаанализе К.С. Lee и соавт. показано, что удаление первичной опухоли после неoadъювантной терапии у пациентов с диссеминированным процессом увеличивает общую выживаемость в сравнении с пациентами, которым опухоль в прямой кишке не удалялась [14]. В нашем исследовании 86 (96,6 %) пациентам была выполнена циторедуктивная операция на прямой кишке, что и отразилось на отдаленных результатах лечения. Четырехлетняя общая выживаемость пациентов в группе комплексного лечения составила 45,5 %, в сравнении с пациентами групп комбинированного (18,6 %) и хирургического лечения (18,0 %). Различия в значениях статистически достоверны.

Важно также отметить, что непосредственные результаты такого подхода не увеличивают частоту послеоперационных осложнений и летальность [15–17]. Частота осложнений в нашем исследовании в группе комплексного лечения составила 15 % против 19 и 13 % в группах сравнения.

Стратегия применения комплексного подхода в терапии диссеминированного РПК наиболее обоснована для пациентов с местно-распространенной опухолью в прямой кишке и олигометастатическим (резектабельным либо условно резектабельным) процессом [18, 19].

В работе R.A.F. Agas и соавт. химиолучевая терапия проведена у 20 пациентов с местно-распространенным РПК и синхронными резектабельными метастазами. Прогрессирование заболевания отмечено лишь у 1 пациента на фоне применения неoadъювантной химиолучевой терапии. Выполнение циторедуктивного оперативного вмешательства в объеме R0 для этой когорты пациентов наиболее вероятно после применения неoadъювантной химиолучевой терапии [20]. В нашем исследовании хирургическое вмешательство в объеме R0 было выполнено 37 (43,1 %) пациентам, что позволило достигнуть показателя общей 2-летней выживаемости в 91 %.

Дальнейшие исследования необходимы для выявления предикторов чувствительности и эффективности комплексного лечения больных РПК с отдаленными метастазами [21].

Выводы

Обобщая вышесказанное, можно констатировать, что выполнение циторедуктивных операций оправдано во всех исследуемых группах. Мы продемонстрировали эффективность комплексного подхода лечения

(3-я группа) с использованием предоперационной химиолучевой терапии при метастатическом РПК с последующей циторедуктивной операцией даже у пациентов с множественным метастатическим поражением печени и поражением более 2 отдаленных органов (стадия M1b) по сравнению с другими группами. Комплексный подход лечения позволяет значительно увеличить показатели общей выживаемости больных метастатическим РПК как при глубине инвазии первичной опухоли T3, так и при T4. При глубине инвазии первичной опухоли, соответствующей T3, общая 2-летняя выживаемость в 3-й группе (комплексного лечения) составила 83 % по сравнению с 40 % в 1-й и 2-й группах. Медиана выживаемости в 3-й группе лечения составила 43 мес по сравнению с 18 мес во 2-й группе и 14 мес в 1-й группе ($p < 0,05$).

При глубине инвазии T4 в группе больных после неoadъювантной терапии медиана выживаемости не достигнута.

Полученные результаты связаны с разработкой новой стратегии лечения больных диссеминированным РПК при бессимптомной первичной опухоли с использованием предоперационной химиолучевой терапии (патент РФ № 2453 345 «Способ лечения рака прямой кишки с синхронными отдаленными метастазами»). Такой подход к лечению позволяет увеличить показатели общей выживаемости больных, особенно после выполнения полных циторедуктивных операций в объеме R0-резекций. Мы считаем рациональным и обоснованным выполнение подобного рода операций только в условиях комплексного подхода к лечению.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Heidelberg C., Chaudhuri N.K., Danneberg D. et al. Fluorinated pyrimidines, a new class of tumor-inhibitory compounds. *Nature* 1957;179(4561):663–6. PMID: 13418758.
- Cooray P., McKendrick J., Wong S.W. et al. Synchronised chemoradiation and systemic chemotherapy for patients presenting with simultaneously primary and metastatic rectal cancer. *Eur J Cancer* 2013;49(2):S506.
- Van Dijk T.H., Tamas K., Beukema J.C. et al. Evaluation of short-course radiotherapy followed by neoadjuvant bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin and subsequent radical surgical treatment in primary stage IV rectal cancer. *Ann Oncol* 2013;24(7):1762–9. PMID: 23524865. DOI: 10.1093/annonc/mdl124.
- Лавникова Г.А. Некоторые закономерности лучевого патоморфоза опухолей человека и их практическое использование. *Вестник АМН СССР* 1976;6:13–9. [Lavnikova G.A. Some mechanisms of radiation pathomorphosis of human tumors and their practical use. *Bulletin of the USSR Academy of medical Sciences* 1976;6:13–9. (In Russ.)].
- Dworak O., Keilholz L., Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis* 1997;12(1):19–23. PMID: 9112145.
- Siegel R., Desantis C., Jemal A. Colorectal cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2014;64(2):104–17. PMID: 24639052. DOI: 10.3322/caac.21220.
- McMillan D.C., McArdle C.S. Epidemiology of colorectal liver metastases. *Surg Oncol* 2007;16(1):3–5. PMID: 17493802. DOI: 10.1016/j.suronc.2007.04.008.
- Julien L.A., Thorson A.G. Current neoadjuvant strategies in rectal cancer. *J Surg Oncol* 2010;101(4):321–6. PMID: 20187066. DOI: 10.1002/jso.21480.
- Folkesson J., Birgisson H., Pahlman L. et al. Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. *J Clin Oncol* 2005;23(24):5644–50. PMID: 16110023. DOI: 10.1200/JCO.2005.08.144.
- Sauer R., Liersch T., Merkel S. et al. Pre-operative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol* 2012;30(16):1926–33. PMID: 22529255. DOI: 10.1200/JCO.2011.40.1836.
- Ngan S.Y., Burmeister B., Fisher R.J. et al. Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04. *J Clin Oncol* 2012;30(31):3827–33. PMID: 23008301. DOI: 10.1200/JCO.2012.42.9597.
- Wang Z.M., Chen Y.Y., Chen F.F. et al. Perioperative chemotherapy for patients with resectable colorectal hepatic metastasis: a meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2015;41(9):1197–203. DOI: 10.1016/j.ejso.2015.05.020.
- Ciliberto D., Prati U., Roveda L. et al. Role of systemic chemotherapy in the management of resected or resectable colorectal Oncol Rep 2012;27(6):1849–56. PMID: 22446591. DOI: 10.3892/or.2012.1740.
- Lee K.C., Ou Y.C., Hu W.H. et al. Meta-analysis of outcomes of patients with stage IV colorectal cancer managed with chemotherapy/radiochemotherapy with and without primary tumor resection. *Onco Targets Ther* 2016;9:7059–69. PMID: 27895498. DOI: 10.2147/OTT.S112965.
- Snijders H.S., Wouters M.W., van Leersum N.J. et al. Meta-analysis of the risk for anastomotic leakage, the postoperative mortality caused by leakage in relation to the overall postoperative mortality. *Eur J Surg Oncol* 2012;38(11):1013–9. PMID: 22954525. DOI: 10.1016/j.ejso.2012.07.111.
- Scheer M.G., Sloots C.E., van der Wilt G.J., Ruers T.J. Management of patients with asymptomatic colorectal cancer and synchronous irresectable metastases. *Ann Oncol* 2008;19(11):1829–35. PMID: 18662955. DOI: 10.1093/annonc/mdn398.
- Ng S.C., Stupart D., Bartolo D., Watters D. Anastomotic leaks in stage IV colorectal cancer. *ANZ J Surg* 2018;88(9):E649–53. PMID: 29895100. DOI: 10.1111/ans.14494.
- Viganò L., Karoui M., Ferrero A. et al. Locally advanced mid/low rectal cancer with synchronous liver metastases. *World J Surg* 2011;35(12):2788–95. PMID: 21947493. DOI: 10.1007/s00268-011-1272-7.
- Manceau G., Brouquet A., Bachet J.B. et al. Response of liver metastases to pre-operative radiochemotherapy in patients with locally advanced rectal cancer and resectable synchronous liver metastases. *Surgery* 2013;154(3):528–35. PMID: 23601902. DOI: 10.1016/j.surg.2013.02.010.
- Agas R.A.F., Co L.B.A., Jacinto J.C.K.M. et al. Neoadjuvant radiotherapy versus no radiotherapy for stage iv rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Cancer* 2018;49(4):389–401. PMID: 30043227. DOI: 10.1007/s12029-018-0141-0.

21. Забелин М.В., Гордеев С.С., Петров Л.О. и др. Роль антиангиогенных препаратов в лечении больных метастатическим колоректальным раком.

Онкологическая колопроктология 2018;(1):11–9. [Zabelin M.V., Gordeev S.S., Petrov L.O. et al. The role of anti-angiogenic drugs in the treatment of meta-

static colorectal cancer patients. Onkologicheskaya Koloproktologiya = Colorectal Oncology 2018;(1):11–9. (In Russ.)].

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>

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: 15.10.2018. **Принята к публикации:** 19.11.2018.

Article received: 15.10.2018. **Accepted for publication:** 19.11.2018.

Внедрение лапароскопических технологий в хирургию колоректального рака на примере регионального онкологического центра

В.М. Унгуриян, А.И. Бабич, Ю.А. Побединцева, В.А. Кудлачев, Е.А. Круглов

ОГБУЗ «Костромской онкологический диспансер»; Россия, 156005 Кострома, ул. Нижняя Дебря, 19

Контакты: Владимир Михайлович Унгуриян unguryanvm@gmail.com

Цель исследования — оценить частоту осложнений, время операции и летальность при внедрении минимально инвазивных хирургических технологий в хирургию колоректального рака на примере регионального онкологического центра.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 124 пациентов, оперированных минимально инвазивным доступом по поводу колоректального рака. В зависимости от времени освоения хирургической технологии все пациенты были разделены на 3 группы: А (операции с 1-й по 40-ю), В (с 41-й по 80-ю) и С (с 81-й по 124-ю). Анализировали следующие параметры: количество удаленных лимфатических узлов, частоту осложнений, летальность и продолжительность пребывания пациента в стационаре.

Результаты. Достижение уровня плато основных анализируемых показателей наступило после 54-го вмешательства. Как показало исследование, частота послеоперационных осложнений во всех группах составила 11,4 %, при этом достоверно высокий уровень осложнений был в группе А — 17,5 % ($p = 0,023$). Послеоперационная летальность имела место в группах А и В — 2,5 и 2,5 % соответственно.

Выводы. Внедрение минимально инвазивных технологий в хирургию колоректального рака относительно безопасно и возможно в условиях регионального онкологического стационара. Кривая обучения в региональной больнице сопоставима с данными, представленными в источниках литературы.

Ключевые слова: колоректальный рак, лапароскопия, кривая обучения

Для цитирования: Унгуриян В.М., Бабич А.И., Побединцева Ю.А. и др. Внедрение лапароскопических технологий в хирургию колоректального рака на примере регионального онкологического центра. Онкологическая колопроктология 2018;8(4):60–4.

DOI: 10.17650/2220-3478-2018-8-4-60-64

Implementation of laparoscopic approach in colorectal cancer surgery — a single center's experience

V.M. Unguryan, A.I. Babich, Yu.A. Pobedintseva, V.A. Kudlachev, E.A. Kruglov

Kostroma Oncology Dispensary; 19 Nizhnyaya Debrya St., Kostroma 156005, Russia

Objective: to evaluate complication rate, surgical operation time, mortality rate implementing minimally invasive surgical technique in colon and rectal surgery — a single cancer's center experience.

Materials and methods. 124 patients underwent surgery in the period from 2016 to 2018 using laparoscopic technique for colorectal cancer. All patients were divided on 3 equal groups, depending on the time required to master laparoscopic technique: group A (1–40 procedure), group B (41–80 procedure) and group C (81–124 procedure). Outcome measures included operation time, mortality rate, readmission and postoperative complication rates, number of lymph nodes removed and time of inpatient care.

Results. Main outcome variables (operation time, number lymph nodes removed, time of inpatient care, mortality rates, postoperative complication rates) reach a plateau in the learning curve after 54 operation. The study showed that the incidence of postoperative complications in all groups was 11.4 %, while the significantly high level of complications was in group A — 17.5 % ($p = 0.023$). Postoperative mortality in groups A and B was 2.5 % and 2.5 %, respectively.

Conclusion. It is shown that the introduction of minimally invasive technologies into colorectal cancer surgery is relatively safe and possible under the given conditions, while the time of mastering the technique is comparable with the data available in the literature.

Key words: colorectal cancer, laparoscopy, learning curve

For citation: Unguryan V.M., Babich A.I., Pobedintseva Yu.A. et al. Implementation of laparoscopic approach in colorectal cancer surgery — a single center's experience. Onkologicheskaya Koloproktologiya = Colorectal Oncology 2018;8(4):60–4.

Введение

Стандартные хирургические процедуры у больных колоректальным раком (КРР) разработаны и успешно

применяются. Широко внедряются минимально инвазивные хирургические технологии при опухолях прямой и ободочной кишки. По данным ряда авторов

лапароскопические операции при КРР не уступают традиционным вмешательствам по хирургическому радикализму, при этом сохраняя все преимущества минимально инвазивного доступа [1, 2]. Наиболее известные рандомизированные проспективные исследования (CLASSIC, COLOR II, COREAN) показали достоверно меньшую кровопотерю, более раннее восстановление функции кишечника и короткий срок пребывания пациента в стационаре по сравнению с открытыми вмешательствами [3–5].

Лапароскопические операции при КРР технически более сложные, чем открытые, ввиду ограниченной степени свободы хирургических инструментов, работы с двухмерным изображением и отсутствия тактильной чувствительности тканей. Сложность таких операций требует большего времени для освоения методики, чтобы выйти на среднестатистические показатели осложнений и времени операции. Для достижения оптимальных периоперационных показателей в лапароскопической хирургии КРР требуется 50–70 самостоятельно выполненных операций [6, 7]. При этом исследования в отношении кривой обучения лапароскопической хирургии КРР, как правило, проводятся в крупных стационарах «большого потока» с хорошо подготовленной операционной бригадой и под наблюдением высококвалифицированных хирургов [8]. Намного реже встречаются работы, посвященные внедрению минимально инвазивных методик в хирургию КРР в региональных стационарах с меньшей хирургической мощностью.

Цель исследования — оценить частоту осложнений, время операции и летальность при внедрении минимально инвазивных хирургических технологий в хирургию КРР на примере регионального онкологического центра.

Материалы и методы

Нами был проведен ретроспективный анализ 124 пациентов с первичными злокачественными новообразованиями ободочной и прямой кишок, оперированных на базе ОГБУЗ «Костромской онкологический диспансер» с февраля 2016 г. по апрель 2018 г. Всем пациентам выполняли операции с применением эндовидеохирургической техники. Все лапароскопические колоректальные вмешательства выполняла одна хирургическая бригада, врачи которой предварительно прошли необходимую стажировку.

Проанализированы следующие показатели: демографические данные, характеристика опухолевого процесса (диаметр опухоли, стадия опухоли в соответствии с классификацией TNM), индекс массы тела (ИМТ), оценка риска операции по классификации Американского общества анестезиологов (American Society of Anesthesiologists, ASA), тип операции, время операции, объем интраоперационной кровопотери, общее количество удаленных лимфатических узлов,

частота осложнений, летальность и срок пребывания пациентов в стационаре.

Пациенты были разделены на 3 группы: А (операции с 1-й по 40-ю), В (с 41-й по 80-ю) и С (с 81-й по 124-ю). На начальном этапе внедрения технологии (группа А) отбор пациентов осуществлялся по следующим критериям: локализация опухоли (ободочная кишка), размеры образования ($T \leq 3$), ИМТ < 30 , отсутствие тяжелого коморбидного статуса.

Из исследования исключали больных с местно-распространенным и/или метастатическим, рецидивным и осложненным КРР, а также с первично-множественным раком.

Статистический анализ для 3 групп сравнений проводили при помощи программы SPSS. Результаты с $p < 0,05$ считали статистически значимыми.

Результаты

Основные характеристики пациентов исследуемых групп представлены в табл. 1.

При анализе основных показателей не было отмечено существенных различий по возрасту, полу, ИМТ, оценке риска операции по классификации ASA во всех группах. Средний размер опухоли в группе С ($4,4 \pm 2,0$ см) был больше, чем в группах А и В ($3,2 \pm 1,6$ и $3,7 \pm 1,7$ см соответственно), что мы связываем с более тщательным отбором пациентов при планировании операций на начальном этапе освоения методики. Операций на прямой кишке было меньше в группе А, нежели в группах В и С, так как при накоплении опыта мы более чаще выбирали эндовидеохирургический доступ при операциях на прямой кишке.

Как показало наше исследование, стабильные значения продолжительности операции во всех группах наблюдались после 54-й процедуры, поскольку среднее время операции < 200 мин отмечалось после 54-го вмешательства (рис. 1). При этом продолжительность операции постепенно уменьшалась с увеличением количества выполненных процедур. Период освоения методики различался в зависимости от вида операции; так, продолжительность операции стабилизировалась после 14 процедур в группе с правосторонней гемиколэктомией (рис. 2), после 15 операций в группе с лапароскопической резекцией сигмовидной кишки (рис. 3) и после 28 операций в группе с лапароскопической резекцией прямой кишки (рис. 4).

Как показал сравнительный анализ непосредственных результатов хирургического лечения (табл. 2), продолжительность операции достоверно была выше в группе А ($202,4 \pm 59,1$ мин), нежели в группах В и С ($179,4 \pm 52,1$ и $158,5 \pm 34,4$ мин соответственно). В группе А достоверно наблюдалась большая потеря крови ($201,4 \pm 74,5$ мл) по сравнению с группами В и С ($195,0 \pm 64,8$ и $150,0 \pm 55,4$ мл соответственно). Во всех группах не отмечено различий в сроке пребывания пациентов в стационаре, количестве удаленных

Таблица 1. Основные характеристики больных колоректальным раком, оперированных эндовидеохирургическим методом
Table 1. Main characteristics of colorectal cancer patients who underwent video-controlled endoscopic surgery

Показатель Parameter	Группа А (n = 40) Group A (n = 40)	Группа В (n = 40) Group B (n = 40)	Группа С (n = 44) Group C (n = 44)
Средний возраст, лет Mean age, years	67,8 ± 13,7	63,8 ± 12,7	64,2 ± 12,6
Пол, n (%): Gender, n (%): мужской male женский female	17 (42,5) 23 (57,5)	19 (47,5) 21 (52,5)	17 (38,6) 21 (52,5)
Индекс массы тела Body mass index	24,3 ± 3,6	24,8 ± 3,8	24,6 ± 3,7
Риск операции в баллах по классификации Американского общества анестезиологов Surgical risk score according to the classification of the American Society of Anesthesiologists	2,1 ± 0,6	2,0 ± 0,4	2,0 ± 0,4
Размер опухоли, см Tumor size, cm	3,2 ± 1,6	3,7 ± 1,7	4,4 ± 2,0
Стадия по TNM, n (%): TNM stage, n (%): I II III IV	2 (5,1) 13 (32,5) 22 (55,0) 3 (7,4)	2 (5,1) 6 (14,8) 27 (67,5) 5 (12,6)	1 (2,4) 9 (20,4) 26 (59,1) 8 (18,1)
Вид операции, n (%): Type of surgery, n (%): правосторонняя гемиколэктомия right hemicolectomy левосторонняя гемиколэктомия left hemicolectomy резекция сигмовидной кишки sigmoid colon resection резекция прямой кишки rectal resection брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки abdominoperineal rectum extirpation	12 (30,2) 2 (4,9) 15 (37,4) 9 (22,6) 2 (4,9)	8 (20,0) 4 (9,8) 10 (25,0) 15 (37,4) 3 (7,8)	8 (18,1) 3 (6,8) 7 (15,9) 19 (43,1) 7 (15,9)

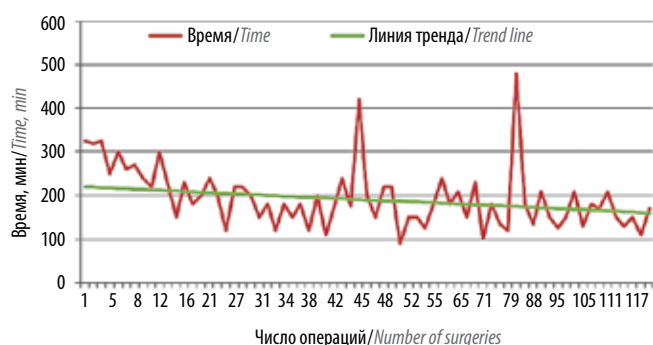


Рис. 1. Динамика продолжительности операции в исследуемых группах
Fig. 1. Trends on the duration of surgery in the groups studied

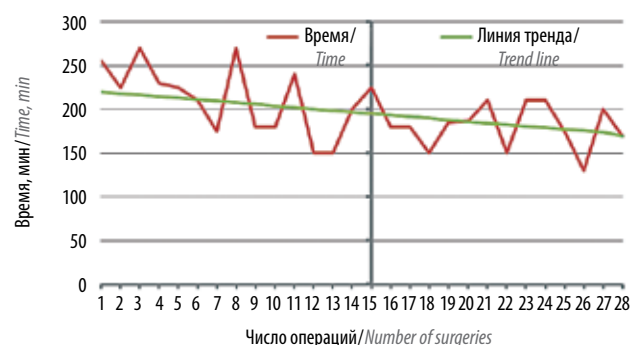


Рис. 2. Динамика продолжительности лапароскопической правосторонней гемиколэктомии
Fig. 2. Trends in the duration of laparoscopic right hemicolectomy in the groups studied

лимфатических узлов и послеоперационной летальности.

Уровень послеоперационных осложнений достоверно был выше в группе А (17,5 %), нежели в группах В и С (10 и 6,8 % соответственно). В своем анализе мы

учитывали осложнения, которые требовали повторных хирургических вмешательств (более III степени по Clavien–Dindo). В большинстве случаев (n = 10) они были связаны с недостаточностью анатомоза.

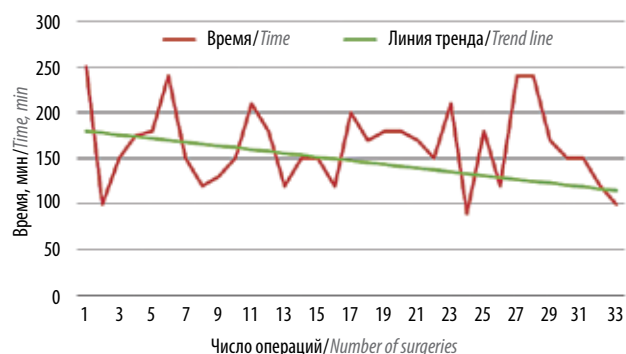


Рис. 3. Динамика продолжительности лапароскопической резекции сигмовидной кишки

Fig. 3. Trends in the duration of laparoscopic sigmoid colon resection in the groups studied

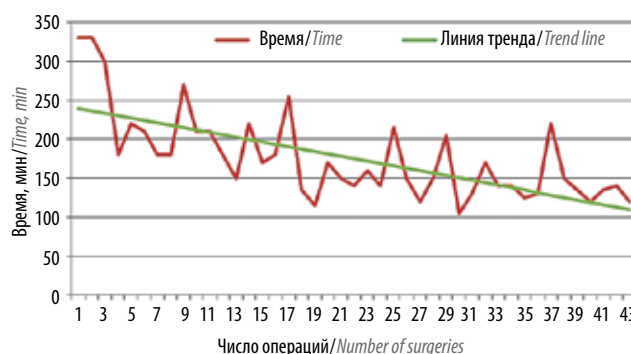


Рис. 4. Динамика продолжительности лапароскопической резекции прямой кишки

Fig. 4. Trends in the duration of laparoscopic rectal resection in the groups studied

Таблица 2. Непосредственные результаты хирургического лечения

Table 2. Short-term surgical outcomes

Показатель Parameter	Группа А Group A	Группа В Group B	Группа С Group C	p
Продолжительность операции, мин Duration of surgery, min	202,4 ± 59,1	179,4 ± 52,1	158,5 ± 34,4	0,0015
Объем кровопотери, мл Blood loss, mL	201,4 ± 74,5	195,0 ± 64,8	150,0 ± 55,4	0,008
Количество койко-дней Number of inpatient days	9,6 ± 4,0	7,4 ± 3,4	6,4 ± 2,9	0,05
Количество удаленных лимфатических узлов Number of lymph nodes removed	18,4 ± 7,1	24,0 ± 8,2	25,0 ± 7,3	0,05
Интраоперационные осложнения, n (%) Intraoperative complications, n (%)	3 (7,5)	1 (2,5)	0	0,023
Послеоперационные осложнения, n (%) Postoperative complications, n (%)	7 (17,5)	4 (10,0)	3 (6,8)	0,0015
Летальность, n (%) Death rate, n (%)	1 (2,5)	1 (2,5)	0	—

У 3 пациентов выполнялась релапаротомия по поводу ранней спаечной кишечной непроходимости (в 2 случаях это было связано с формированием спаек в проекции послеоперационной минилапаротомной раны, в 1 случае имело место попадание петли кишки в троакарное отверстие) и у 1 пациента — в связи с кровотечением.

В нашем исследовании в группе А у 2 пациентов имелось электротермическое повреждение тонкой кишки, у 1 — травма мочеточника. Отмечалась травма двенадцатиперстной кишки во время выполнения правосторонней гемикозэктомии у пациента в группе В. Во всех наблюдениях с интраоперационными осложнениями удалось справиться без конверсии доступа. В группах А и В в послеоперационном периоде имели место летальные исходы, не связанные с хирургическим лечением, такие как инфаркт миокарда и пневмония соответственно.

Обсуждение

Лапароскопические вмешательства при КРР сопровождаются более коротким периодом реабилитации пациентов без ущерба онкологическому радикализму по сравнению с открытой хирургией [9]. Это находит свое отражение в популяризации данной методики, при этом чаще такие операции выполняются в крупных хирургических центрах.

В настоящее время нет единого подхода в освоении минимально инвазивной хирургии КРР. Считается, что наличие в стационаре эксперта в области коло-ректальной хирургии существенно сокращает сроки освоения данной методики [10], что не всегда осуществимо в условиях регионального онкологического центра.

В нашем исследовании на начальном этапе освоения лапароскопической хирургии КРР в штате учреждения не было эксперта в этой области, и опе-

рационная бригада (хирург с опытом традиционных операций и хирург с опытом лапароскопических операций) прошла стажировку в экспертном центре. Также осуществлялся тщательный отбор пациентов по следующим критериям: локализация опухоли (ободочная кишка), размеры образования ($T \leq 3$), ИМТ < 30 , отсутствие тяжелого коморбидного статуса.

По данным литературы кривая обучения в лапароскопической хирургии КРП составляет от 50 до 80 вмешательств [11, 12]. В нашем исследовании достижение среднестатистических показателей продолжительности операции, частоты осложнений и объема интраоперационной кровопотери наступало после 54-го вмешательства при всех видах хирургических операций. При этом отмечалась статистически

значимая разница по времени освоения операций на прямой кишке. Такая разница по времени освоения методики обусловлена технической сложностью выполнения резекций прямой кишки по сравнению с операциями на ободочной кишке.

Показатели частоты осложнений, продолжительности операций и летальности не превышали данные, представленные в доступной литературе [13].

Выводы

Таким образом, внедрение минимально инвазивных технологий в хирургию КРП относительно безопасно и возможно в условиях регионального онкологического стационара. Кривая обучения в региональной больнице сопоставима с данными, представленными в источниках литературы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hemandas A.K., Abdelrahman T., Flashman K.G. et al. Laparoscopic colorectal surgery produces better outcomes for high risk cancer patients compared to open surgery. *Ann Surg* 2010;252(1):84–9. PMID: 20562603. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181e45b66.
2. Mahmoud A.M., Moneer M.M. Toward standardization of laparoscopic resection for colorectal cancer in developing: a step by step module. *J Egypt Nati Canc Incs* 2017;29(3):135–40. PMID: 28668495. DOI: 10.1016/j.jnci.2017.04.003.
3. Guillou P.J., Quirke P., Thorpe H. et al. Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicenter, randomized controlled trial. *Lancet* 2005;365(9472):1718–26. PMID: 15894098. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)66545-2.
4. Jeong S.Y., Park J.W., Nam B.H. et al. Open versus laparoscopic surgery for mid-rectal or low-rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): survival outcomes of an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15(7):637–45. PMID: 24837215. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70205-0.
5. Van der Pas M.H., Haglind E., Cuesta M.A. et al. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer (COLOR II): short-term outcomes of a randomized, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(3):210–8. PMID: 23395398. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70016-0.
6. Dincler S., Koller M.T., Steurer J. et al. Multidimensional analysis of learning curve in laparoscopic sigmoid resection: 8-year results. *Dis Colon Rectum* 2003;46(10):1278–9.
7. Li J.C., Hon S.S., Ng S.S. et al. The learning curve for laparoscopic colectomy: experience of a surgical fellow in a university colorectal unit. *Surg Endosc* 2009;23(7):1603–8. PMID: 19452217. DOI: 10.1007/s00464-009-0497-0.
8. Tsai K.Y., Kiu K.T., Huang M.T. et al. The learning curve for laparoscopic colectomy in colectomy cancer at a new regional hospital. *Asian J Surg* 2016;39(1):34–40. PMID: 25959025. DOI: 10.1016/j.asjsur.2015.03.008.
9. Braga M., Vignali A., Gianotti L. et al. Laparoscopic versus open colorectal surgery: a randomized trial on short-term outcome. *Ann Surg* 2002;236(6):759–66. PMID: 12454514. DOI: 10.1097/01.SLA.0000036269.60340.AE.
10. Balén-Rivera E., Suárez-Alecha J., Herrera-Cabezón J. et al. Training periods with experts improve results in colorectal laparoscopic surgery. *Cir Esp* 2010;87(1):13–9. PMID: 19726034. DOI: 10.1016/j.ciresp.2009.05.005.
11. Schlachta C.M., Mamazza J., Seshadri P.A. et al. Defining a learning curve for laparoscopic colorectal resection. *Dis Colon Rectum* 2001;44(2):217–22. PMID: 11227938.
12. Tekkis P.P., Senagore A.J., Delaney C.P., Fazio V.W. Evaluation of the learning curve in laparoscopic colorectal surgery: comparison of right-sided and left-sided resection. *Ann Surg* 2005;242(1):83–91. PMID: 15973105.
13. Leong S., Cahill R.A., Mehigan B.J., Stephens R.B. Considerations on the learning curve for laparoscopic colorectal surgery: a view from the bottom. *Int J Colorectal Dis* 2007;22(9):1109–15. PMID: 17404746. DOI: 10.1007/s00384-007-0302-2.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ORCID авторов/ORCID of authors

В.М. Унгурян/V.M. Unguryan: <https://orcid.org/0000-0003-2094-0596>

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 24.10.2018. **Принята к публикации:** 29.11.2018.

Article received: 24.10.2018. **Accepted for publication:** 29.11.2018.

Лечение больного раком прямой кишки с врастанием в мочевого пузырь, паратуморальным абсцессом, опухолевым свищом передней брюшной стенки (клинический случай)

В.А. Иванов, С.С. Гордеев, С.И. Ткачев, А.Г. Перовошиков

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

Контакты: Валерий Анатольевич Иванов dr.valeryivanov@gmail.com

В статье приводится пример комплексного лечения больного раком прямой кишки, осложненным паратуморальным абсцессом и кишечными свищами на передней брюшной стенке. Несмотря на наличие инфекционных осложнений, пациенту на фоне сопроводительной терапии были последовательно выполнены все этапы комплексного лечения: неoadъювантная химиолучевая терапия, консолидирующая полихимиотерапия и хирургическое лечение. Пациенту в рамках комплексного лечения рака прямой кишки после формирования сигмостомы по месту жительства под «прикрытием» антибактериальной терапии проведены 1 курс дистанционной химиолучевой терапии на фоне приема капецитабина, 1 полный и 1 неполный курс консолидирующей полихимиотерапии в режиме CapOx. Впоследствии пациенту выполнено хирургическое лечение — тотальная мезоректумэктомия в объеме R0. В течение 2 лет наблюдения прогрессирования заболевания не отмечено.

Таким образом, осложненное течение опухолевого процесса требует проведения сопроводительной терапии, однако не должно быть противопоказанием к проведению комплексного лечения и поводом для нарушения его последовательности, установленной в клинических рекомендациях.

Ключевые слова: местно-распространенный рак прямой кишки, наружный кишечный свищ, абсцесс, химиолучевая терапия

Для цитирования: Иванов В.А., Гордеев С.С., Ткачев С.И., Перовошиков А.Г. Лечение больного раком прямой кишки с врастанием в мочевого пузырь, паратуморальным абсцессом, опухолевым свищом передней брюшной стенки (клинический случай). Онкологическая колопроктология 2018;8(4):65–8.

DOI: 10.17650/2220-3478-2018-8-4-65-68

Successful treatment of rectal cancer complicated by bladder invasion, peritumorally abscess, and a fistula in the anterior abdominal wall (case report)

V.A. Ivanov, S.S. Gordeev, S.I. Tkachev, A.G. Perevoshchikov

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

This article reports the experience of treating a case of rectal cancer complicated by peritumorally abscess and intestinal fistulas in the anterior abdominal wall. Despite infectious complications, the patient underwent all stages of comprehensive treatment, including neoadjuvant chemoradiotherapy, consolidation polychemotherapy, and surgery. After sigmoidostomy with a course of antibacterial therapy, the patient received one cycle of external beam radiotherapy plus capecitabine followed by one full and one partial cycle of consolidating polychemotherapy (CapOx). Afterwards, the patient underwent R0 total mesorectal excision. No disease progression was observed during the next two years. Thus, complicated cancer require additional therapy; however, it should not be considered as a contraindication for combination treatment or as a reason for changing its order recommended in clinical guidelines.

Key words: locally advanced rectal cancer, external intestinal fistula, abscess, chemoradiotherapy

For citation: Ivanov V.A., Gordeev S.S., Tkachev S.I., Perevoshchikov A.G. Successful treatment of rectal cancer complicated by bladder invasion, peritumorally abscess, and a fistula in the anterior abdominal wall (case report). Onkologicheskaya Koloproktologiya = Colorectal Oncology 2018;8(4):65–8.

В данной статье коллектив авторов представляет клинический случай лечения больного раком прямой кишки с врастанием в мочевого пузырь, формированием паратуморального абсцесса и опухолевыми свища-

ми на передней брюшной стенке. Случай нам кажется заслуживающим внимания по нескольким причинам. Во-первых, у пациента наблюдалась нехарактерная локализация свищей: как правило, паратуморальный

абсцесс разрешается формированием свищей в промежности как исход парапроктита. В данном случае свищевые ходы сформировались на передней брюшной стенке, объяснение чему будет дано в тексте статьи. Во-вторых, хотелось бы обратить внимание на полный цикл лечения пациента с сохранением преемственности этапов: применение неоадьювантной химиолучевой терапии (ХЛТ) с последующим выполнением хирургического лечения, несмотря на наличие гнойного процесса в малом тазу и брюшной полости. Случай демонстрирует безопасность проведения комплексного лечения у пациента при соответствующей сопроводительной терапии.

Клинический случай

Пациент С., 52 лет. С жалобами на острую боль в животе в апреле 2016 г. по месту жительства выполнена диагностическая лапароскопия со вскрытием абсцесса малого таза. Причина формирования абсцесса при лапароскопии не была установлена. Послеоперационный период осложнился выделением калового содержимого по дренажам, что послужило причиной формирования двуствольной сигмостомы. Впоследствии на передней брюшной стенке сформировались 2 свищевых хода, требовавшие регулярной санации (рис. 1), после чего при колоноскопии была выявлена опухоль прямой кишки, и пациент направлен в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

После дополнительного обследования по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов малого таза выявлено вращение опухоли в мочевого пузырь и брюшную стенку, обнаружен паратуморальный

абсцесс, связанный с 2 свищами на передней брюшной стенке. По данным компьютерной томографии органов брюшной полости и малого таза исключены отдаленные проявления основного заболевания, по данным анализов крови не было зафиксировано повышения уровней онкомаркеров — раково-эмбрионального антигена (0,19 нг/мл) и СА 19–9 (7 ЕД/мл). На основании выполненного комплексного обследования пациенту была установлена стадия *cmrT4bN0M0*. Учитывая нетипичную клиническую картину и наличие очага инфекции в малом тазу, был проведен мультидисциплинарный консилиум с участием хирургов-онкологов, лучевых терапевтов и химиотерапевтов; по причине отсутствия фебрильной лихорадки, признаков генерализованного инфекционного процесса и наличия ранее сформированной сигмостомы решено провести комплексное лечение.

После подбора адекватной антибактериальной терапии на основании посева отделяемого из свищей с августа по сентябрь 2016 г. проведен пролонгированный курс дистанционной ХЛТ с разовой очаговой дозой 2 Гр и суммарной очаговой дозой 54 Гр на фоне химиотерапии капецитабином в дозе 1650 мг/м²/сут. Необходимо отметить отсутствие токсичности выше I степени на фоне лечения, также удалось добиться закрытия обоих свищевых ходов, причем один из свищевых ходов (слева) после лечения при МРТ не определялся. В перерыве между окончанием ХЛТ и хирургическим этапом лечения пациенту по месту жительства проведены 1 полный курс полихимиотерапии в режиме *СарОх* и 1 неполный по причине развития подкожного абсцесса в области закрывшегося свищевого хода. После проведенного лечения удалось добиться 50 % фиброза опухоли по данным МРТ, а также уменьшения ее

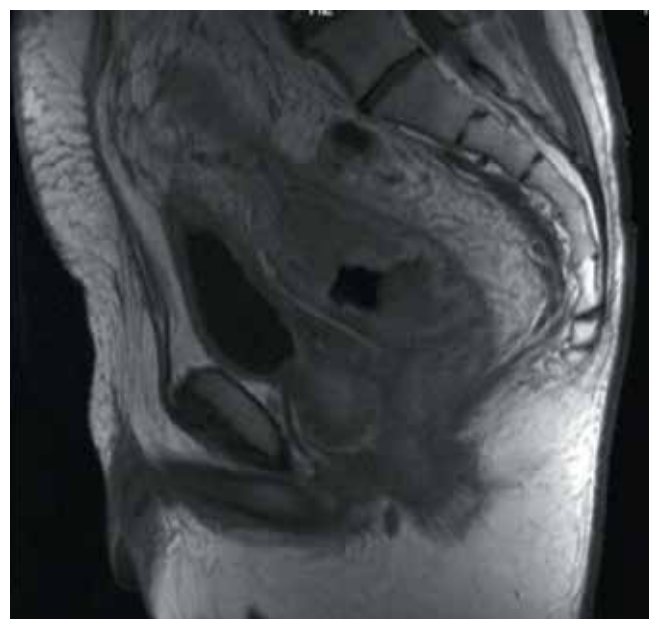
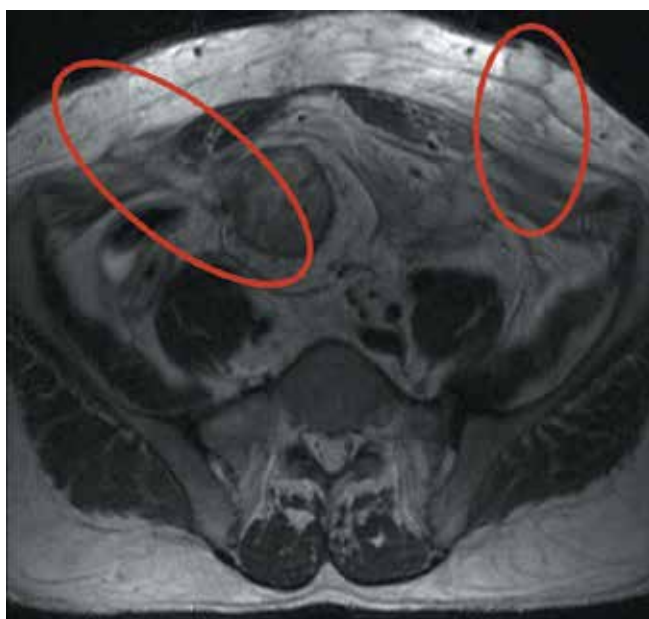


Рис. 1. Пациент С., магнитно-резонансная томография органов малого таза до начала лечения. Эллипсами указаны зоны свищевых ходов
Fig. 1. Patient S., magnetic resonance image of the pelvis before treatment. Ellipses indicate fistulas



Рис. 2. Пациент С., магнитно-резонансная томография органов малого таза после лечения. Эллипсом указана зона закрывшегося наружного свища

Fig. 2. Patient S., magnetic resonance image of the pelvis after treatment. Ellipses indicate a closed external fistula

краниокаудального размера со 105 до 75 мм. На рис. 2 приведены изображения, полученные при МРТ-исследовании органов малого таза после лечения.

В ноябре 2016 г. в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России выполнено хирургическое лечение. Интраоперационно у входа в малый таз определен опухолевый конгломерат, врастающий в подвздошную кишку непосредственно в зоне илеоцекального угла, в переднюю брюшную стенку в правой подвздошной области, тесно прилежавший к верхушке мочевого пузыря. Учитывая описанные находки, выполнена резекция илеоцекального угла с формированием илеоасцендоанастомоза «бок в бок». Также резецированы стенка мочевого пузыря, передняя брюшная стенка в зоне опухолевого конгломерата с удалением части прямой и косой мышц живота справа с иссечением паратуморального свища. Выполнена резекция сигмовидной и прямой кишок (прямая кишка пересечена на уровне границы средне- и нижнеампулярного отделов) с мочевым пузырем, передней брюшной стенкой и илеоцекальным углом *en bloc*. Учитывая риск несостоятельности анастомоза по причине потенциальной персистенции инфекции в малом тазу, решено воздержаться от формирования сигморектального анастомоза, выполнена реконструкция сигмостомы. Для закрытия дефекта передней брюшной стенки установлена полипропиленовая сетка, дополнительно к ней изнутри фиксирована прядь большого сальника. Послеоперационный период проходил без осложнений и составил 14 дней.

По данным гистологического исследования отмечен патоморфоз II степени по классификации Dworak,

не выявлено врастания опухоли в прилежащие ткани и поражения лимфатических узлов, окончательная стадия заболевания по TNM — урT4N0M0. С учетом распространенности опухолевого процесса и проведенного неоадьювантного лечения пациенту было рекомендовано проведение 6 курсов адьювантной полихимиотерапии в режиме CapOx. По состоянию на сентябрь 2018 г. (29 мес после начала лечения) пациент наблюдается без признаков прогрессирования основного заболевания.

Анализируя данный клинический случай, стоит обратить внимание на несколько деталей. Формирование свищей на передней брюшной стенке объясняется инфицированием дренажных ходов после вскрытия паратуморального абсцесса. По этой причине выполнение ХЛТ по месту жительства не рассматривалось — паратуморальный абсцесс и наружные свищи классифицировались как противопоказание к лечению. Учитывая местно-распространенный характер опухолевого процесса и наличие опыта в лечении пациентов с подобными осложнениями [1], на консилиуме было решено начать лечение с выполнения ХЛТ. Учитывая данные исследования J. Garcia-Aguilar и соавт., в котором проведение консолидирующей терапии было достоверным предикторным фактором морфологического ответа на лечение [2], пациенту были назначены 2 курса консолидирующей полихимиотерапии. Благодаря сформированной до начала ХЛТ сигмостоме и адекватной антибактериальной терапии, несмотря на осложнения основного заболевания, пациент перенес лечение без токсичности III–IV степени, что позволило выполнить R0-резекцию. Стоит отметить, что это не единичный

описанный случай успешного лечения пациента с наружным свищом; так, Т. Kitahara и соавт. в серии клинических наблюдений 3 пациентов, у одного из которых имелся наружный кишечный свищ, описывали выполнение R0-резекции после пролонгированного курса ХЛТ [3]. Еще более успешных результатов добились В. el Benjelloun и соавт.: в своей работе они описали выполнение чрезбрюшной резекции прямой кишки у 2 больных раком прямой кишки, осложненным парапроктитом и наружным кишечным свищом, после проведенного курса ХЛТ с суммарной очаговой дозой 45 Гр. Авторы заявили о полном морфологическом ответе на проведенное лечение [4]. В нашем клиническом случае не был зарегистрирован полный морфологический ответ на лечение, однако выявлено сокращение размеров опухоли, что привело к уменьшению объема операции и возможности сохранить и большую часть мочевого пузыря, и возможность естественного его опорожнения, что, несмотря

на формирование постоянной сигмостомы, позволило сохранить высокий уровень качества жизни пациента.

Таким образом, проанализировав описанный клинический случай и сравнив его с уже описанными в научной литературе, коллектив авторов пришел к выводу о том, что при адекватной сопроводительной терапии пациентам с осложненным течением местнораспространенного рака прямой кишки возможно проведение всех этапов комплексного лечения. Соблюдение преемственности этапов терапии местнораспространенного рака прямой кишки позволяет добиться снижения локорегионарных рецидивов, и по этой причине неоадьювантная ХЛТ входит в отечественные и европейские клинические рекомендации [5, 6]. Подобная тактика позволяет добиваться высоких результатов лечения, как непосредственных, так и отдаленных, и сохранять максимальный возможный уровень качества жизни пациентов.

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

1. Gordeyev S.S., Ivanov V.A., Rasulov A.O. et al. Chemoradiotherapy in complicated locally advanced or recurrent rectal cancer treatment. *Medical radiology and radiation safety* 2016;6:57–63.
2. Garcia-Aguilar J., Chow O.S., Smith D.D. et al. Effect of adding mFOLFOX6 after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: a multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(8):957–66. PMID: 26187751. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00004-2.
3. Kitahara T., Uemura M., Haraguchi N. et al. Successful treatment of rectal cancer with perineal invasion: three case reports. *Mol Clin Oncol* 2014;2(4):497–500. PMID: 24940483. DOI: 10.3892/mco.2014.282.
4. Benjelloun el B., Aitalalim S., Chbani L. et al. Rectosigmoid adenocarcinoma revealed by metastatic anal fistula. The visible part of the iceberg: a report of two cases with literature review. *World J Surg Oncol* 2012;10:209. PMID: 23033985. DOI: 10.1186/1477-7819-10-209.
5. 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.
6. Ананьев В.С., Артамонова Е.В., Ачкасов С.И. и др. Клинические рекомендации: рак прямой кишки. 2017 г. Доступно по: http://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines_adults/rak_pryamoy_kishki.pdf. [Ananyev V.S., Artamonova E.V., Achkasov S.I. et al. Clinical guidelines: rectal Cancer. 2017. Available at: http://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines_adults/rak_pryamoy_kishki.pdf. (In Russ.)].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ORCID авторов/ORCID of authors

В.А. Иванов/V.A. Ivanov: <https://orcid.org/0000-0003-3028-7578>

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>

Статья поступила: 24.10.2018. **Принята к публикации:** 29.11.2018.

Article received: 24.10.2018. **Accepted for publication:** 29.11.2018.

