

Онкологическая КОЛОПРОКТОЛОГИЯ

Ежеквартальный научно-практический рецензируемый журнал

Colorectal
ONCOLOGY

*Липографтинг и стромально-
васкулярная фракция
жировой ткани в лечении
пациенток с постлучевыми
ректовагинальными свищами*

*Отдаленные результаты
лечения пациентов
с низколокализованным
раком прямой кишки*

*Хирургическая анатомия
малого таза: значение
параметрия*

1

ТОМ 9
2 0 1 9



ГОТОВИТ К ВЫПУСКУ В 2019 ГОДУ



РАК ПРЯМОЙ КИШКИ И АНАЛЬНОГО КАНАЛА: перспективы комбинированного лечения

Руководство для врачей

Ю.А. Барсуков



В руководстве обобщен опыт лечения в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ 2263 больных раком прямой кишки и анального канала за более чем 30-летний период наблюдения. Определена роль лучевых методов в оценке дооперационного стадирования и их эффективность в процессе противоопухолевого лечения. Созданы новые варианты комбинированного лечения с использованием программы полирадиомодификации, включающей одновременное применение нескольких радиомодифицирующих агентов: внутриполостной СВЧ-гипертермии, внутривидеотального введения биополимерной композиции, содержащей метронидазол и противоопухолевый препарат Капецитабина. К настоящему времени в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ накоплен уникальный и, по сути дела, единственный в РФ опыт по применению в схемах комбинированного лечения программы полирадиомодификации. Инновационный характер данного направления подтвержден 10 Патентами РФ на изобретение, тремя премиями Правительства РФ в области науки и техники (1998, 2004 и 2014 г.), двумя грантами Президента РФ (2007, 2010 г.). Авторы надеются, что данное издание будет полезно онкологам — хирургам, радиотерапевтам, химиотерапевтам, а также может быть использовано в лекциях студентам старших курсов и на курсах повышения профессиональной подготовки онкологов различных специальностей.

ISBN 978-5-91894-080-8

Твердый переплет. Формат 70 × 100/16

Объем 860 стр.

2019 г.

Заявки на приобретение книги принимаются в издательстве (г. Москва)

e-mail: medknigi-mk@mail.ru

тел.: +7 (495) 971-9757

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 Ь 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.

1
ТОМ 9
'19

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 В.В. Решетникова

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. 2019. Том 9.
№ 1. 1–72

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2019

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

Агуллин 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 ГБУЗ «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)

Мамедли Заман Заурович, к.м.н., заведующий отделением хирургическим № 3 (проктологическим) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, председатель РОСКР (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)

Первошиков 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 "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

1 VOL. 9
'19

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 V.V. Reshetnikova
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.
2019. Vol. 9. No. 1. 1–72

© PH "ABV-Press", 2019

Pressa Rossii catalogue index: 80011

Printed at the Mediacolor LLC

3000 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)

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

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

Mamedli Zaman Z., MD, PhD, Head of the Surgical Division No. 3 (Oncoproctology) at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Chairman of RCCS (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 Yuri 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>С.О. Никогосян, С.С. Гордеев, А.О. Туманян, А.Г. Малихов</i> Хирургическая анатомия малого таза: значение параметрия	11
<i>А.Д. Даренская, Н.В. Доброва, Е.В. Степанова</i> Молекулярно-биологический маркер Вах при колоректальном раке: характеристика, роль в механизмах регуляции апоптоза, влияние на прогноз (обзор литературы)	19

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

<i>А.А. Юдин, В.Т. Кохнюк, Г.И. Колядич</i> Отдаленные результаты лечения пациентов с низколокализованным раком прямой кишки	26
<i>Ж.И. Терюшкова, В.С. Васильев, А.В. Важенин, С.А. Васильев, И.И. Еремин</i> Липографтинг и стромально-васкулярная фракция жировой ткани в лечении пациенток с постлучевыми ректовагинальными свищами	34
<i>М.Ю. Федянин, А.А. Трякин, А.А. Буланов, С.С. Гордеев, Д.В. Кузьмичев, З.З. Мамедли, Н.А. Козлов, С.А. Тюляндин</i> К вопросу о числе лимфатических узлов, необходимых к изучению при раке толстой кишки II стадии.	42
<i>А.Д. Даренская, Н.В. Доброва, Е.В. Степанова</i> Прогностическое значение уровня экспрессии Вах в ткани первичной опухоли толстой кишки у больных метастатическим колоректальным раком, получивших в 1-й линии лекарственного лечения новый режим химиотерапии на основе тройной комбинации: иринотекан + оксалиплатин + длительная инфузия 5-фторурацила	51
<i>А.Я. Ильканич, В.В. Дарвин, Ф.Ш. Алиев, С.В. Полозов</i> Роль консервативной терапии в лечении осложненного колоректального рака	60
<i>М.Ю. Федянин, Л.Ю. Владимирова, Н.А. Абрамова, А.Э. Сторожакова, И.Л. Попова, Н.М. Тихановская, Е.А. Калабанова, Е.Г. Панина, А.И. Арзамасцева, Е.Г. Рыбаков, Л.В. Болотина, Т.В. Устинова, А.А. Качмазов, И.А. Покатаев, А.А. Трякин, О.В. Сехина, Д.А. Чекини, Х.Х.-М. Эльснукеева, Д.В. Подлужный, С.А. Тюляндин, О.И. Кит</i> Резекция органов с метастазами при применении комбинации химиотерапии и анти-EGFR антител у больных нерезектабельным метастатическим раком толстой кишки: проспективное нерандомизированное многоцентровое исследование II фазы	65

Contents

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

LITERATURE REVIEW

<i>S.O. Nikogosyan, S.S. Gordeev, A.O. Tumanyan, A.G. Malikhov</i> Surgical anatomy of the pelvis: role of parametrium	11
<i>A.D. Darenskaya, N.V. Dobrova, E.V. Stepanova</i> Bax protein as a prognostic marker in colorectal cancer: characteristics, role in apoptosis regulation, and correlation with disease prognosis (literature review)	19

ORIGINAL REPORT

<i>A.A. Yudin, V.T. Kokhnyuk, G.I. Kolyadich</i> Long-term treatment outcomes in patients with low rectal cancer	26
<i>Zh.I. Teryushkova, V.S. Vasilyev, A.V. Vazhenin, S.A. Vasilyev, I.I. Eremin</i> Lipografting and stromal vascular fractions of adipose tissue in the treatment of patients with radiation-induced rectovaginal fistulas	34
<i>M.Yu. Fedyanin, A.A. Tryakin, A.A. Bulanov, S.S. Gordeev, D.V. Kuzmichev, Z.Z. Mamedli, N.A. Kozlov, S.A. Tyulandin</i> Optimal number of lymph nodes to be examined in stage II colon cancer	42
<i>A.D. Darenskaya, N.V. Dobrova, E.V. Stepanova</i> Prognostic value of Bax expression in the primary colon tumor of patients with metastatic colorectal cancer receiving first-line treatment with a triple combination of irinotecan + oxaliplatin + long-term infusion of 5-fluorouracil	51
<i>A.Ya. Ilkanich, V.V. Darvin, Ph.Sh. Aliev, S.V. Polozov</i> The role of conservative therapy in the treatment of complicated colorectal cancer	60
<i>M.Yu. Fedyanin, L.Yu. Vladimirova, N.A. Abramova, A.E. Storozhakova, I.L. Popova, N.M. Tikhanovskaya, E.A. Kalabanova, E.G. Panina, A.I. Arzamastseva, E.G. Rybakov, L.V. Bolotina, T.V. Ustinova, A.A. Kachmazov, I.A. Pokataev, A.A. Tryakin, O.V. Sekhina, D.A. Chekini, Kh.Kh.-M. Elsnukaeva, D.V. Podluzhniy, S.A. Tjulandin, O.I. Kit</i> Metastasectomy in patients with non-resectable metastatic colorectal cancer receiving chemotherapy and anti-EGFR antibodies: a prospective, non-randomized, multicenter, phase II study	65

От редакции

Дорогие коллеги!

Мы рады приветствовать Вас в 2019 году! Мы постарались в начале года собрать наиболее интересные материалы, которые помогут нам расширить представление как о распространенных, так и об относительно редких клинических ситуациях.

В начале номера Вы увидите нестандартную для нашего узкоспециализированного журнала публикацию, посвященную анатомии параметрия. Тем не менее именно органы женской репродуктивной системы являются наиболее частой зоной инвазии местно-распространенного рака прямой кишки. Статья написана коллективом авторов с участием онкогинекологов и онкопроктологов и демонстрирует интересный многосторонний взгляд на хирургическую анатомию данной области.

Для нашего журнала является большой честью иметь возможность публиковать финальные результаты исследования III фазы выбора схемы предоперационного лечения у больных раком прямой кишки, присланные коллегами из ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова». Данная работа вносит значительный вклад в представление о возможностях и показаниях к применению различных схем неoadьювантной химиолучевой терапии.

Коллектив авторов из г. Челябинска поделился уникальным опытом использования инновационной методики для лечения постлучевых ректовагинальных свищей. Данная проблема до сих пор практически не имеет эффективного решения. Достигнутые коллегами результаты — одни из лучших в мире. Хочется верить, что данное направление будет развиваться и в скором будущем мы увидим публикацию о результатах использования липографтинга и стромально-васкулярной фракции жировой ткани у большего числа пациенток.

Мы надеемся, что нашим читателям будет столь же интересно ознакомиться с публикуемыми материалами, как и коллективу редакции. От имени редакции благодарим авторов за работу с нашим журналом.

*Искренне Ваша,
редакционная коллегия*

Хирургическая анатомия малого таза: значение параметрия

С.О. Никогосян, С.С. Гордеев, А.О. Туманян, А.Г. Малихов

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

Контакты: Седа Овиковна Никогосян ss.gestalt@gmail.com

Параметрий — уникальная структура. Его определение претерпевало значительные изменения в процессе эволюции представлений об анатомии, эмбриологии и хирургии малого таза. Несмотря на то что наибольшую роль он играет в хирургии органов женской репродуктивной системы, знание его строения очень важно и для хирургов, занимающихся лечением рака прямой кишки. Так, устаревший анатомический термин «боковые связки прямой кишки» широко используется онкогинекологами и трактуется как часть параметрия. При выполнении комбинированных операций по поводу рака прямой кишки у женщин наиболее часто вовлекаются структуры, входящие в состав параметрия. В статье представлен обзор истории изучения параметрия, его эмбриологии, эволюции анатомических представлений и их связи с развитием хирургии малого таза. Также предложено выделить дополнительные этапы параметрия, что в большей степени по сравнению с классическими определениями позволяет приблизить анатомическое описание к особенностям хирургической практики.

Ключевые слова: параметрий, анатомия, эмбриология

Для цитирования: Никогосян С.О., Гордеев С.С., Туманян А.О., Малихов А.Г. Хирургическая анатомия малого таза: значение параметрия. Онкологическая колопроктология 2019;9(1):11–8.

DOI: 10.17650/2220-3478-2019-9-1-11-18

Surgical anatomy of the pelvis: role of parametrium

S.O. Nikogosyan, S.S. Gordeev, A.O. Tumanyan, A.G. Malikhov

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

Parametrium is a unique structure. Its definition has undergone significant changes throughout the evolution of concepts on the anatomy, embryology, and surgery of the pelvis. Knowledge of the parametrium anatomy is very important not only for surgeons dealing with the female reproductive system, but also for surgeons involved in the treatment of rectal cancer. For example, an outdated anatomical term “lateral ligaments of the rectum” is still widely used by gynecologic oncologists and is considered as a part of the parametrium. Combination surgeries for rectal cancer in women often involve the structures of parametrium. This paper reviews the history of studying the parametrium, its embryology, evolution of anatomical concepts, and their association with the development of pelvic surgery. We also propose allocating additional layers of the parametrium in order to make anatomical description closer to surgical practice.

Key words: parametrium, anatomy, embryology

For citation: Nikogosyan S.O., Gordeev S.S., Tumanyan A.O., Malikhov A.G. Surgical anatomy of the pelvis: role of parametrium. *Onkologicheskaya Koloproktologiya = Colorectal Oncology* 2019;9(1):11–8.

Введение

Термин «параметрий» впервые был использован Рудольфом Вирховом в 1862 г. — так он назвал соединительную ткань, окружающую шейку матки [1]. В современном понимании это была лишь надвлагалищная часть параметрия, тем не менее термин укрепился в медицинской литературе. Со временем определение параметрия стало более комплексным и до сегодняшнего дня остается одним из самых неоднозначных в литературе по анатомии.

Большинство авторов определяют параметрий как свободно расположенную соединительную ткань, соединяющую шейку матки со стенками таза

и ограниченную листками широкой связки матки [2]. Однако конкретные границы распространения параметрия остаются предметом дискуссий.

Структура параметрия

Параметрий представляет собой соединительную ткань, в которой проходят лимфатические, артериальные и венозные сосуды (последние преобладают) [3], ветви тазовых нервов, а также значительная доля гладкомышечных волокон, обеспечивающих его структурную функцию для органов малого таза [4].

Наиболее значимым сосудом параметрия является маточная артерия — она проходит кзади и латерально

от мочеочника, после чего входит в параметрий, огибает его, проходя кпереди от мочеочника (данное место называется перекрестом маточной артерии) в толще заднего листка основания широкой связки матки. Затем маточная артерия подходит к ребру матки на уровне внутреннего зева. Если во время хирургического вмешательства стоит задача удаления параметрия единым блоком, пересечение маточной артерии должно проводиться до уровня ее вхождения в параметрий. Наибольшую опасность на этом этапе представляет ятрогенное повреждение мочеочника, так как его расположение относительно маточной артерии высоко вариабельно и зависит в первую очередь от высоты расположения мочевого пузыря. На момент лигирования маточной артерии мочеочник должен быть прослежен на всем протяжении.

Кроме того, параметрий богат венозными сосудами различного калибра, при этом плотность венозных сосудов повышается в более дистальных его участках [4]. Наиболее значимы венозные сплетения влагалища и шейки матки, маточные вены, включая глубокую маточную, кардинальные вены. Венозные сосуды отличаются высокой вариативностью прохождения и тенденцией к формированию венозных сплетений в дистальных отделах параметрия.

История изучения

История изучения параметрия остановилась на определении Вирхова более чем на 50 лет, до 1914 г., когда Манфред Мориц впервые отказался от классического для того времени метода подготовки анатомических препаратов, включавшего удаление практически всей соединительной и жировой клетчатки. Понятие о роли соединительной ткани, в частности параметрия, в формировании и поддержании анатомического положения органа, а также в распространении определенных заболеваний, активно развивалось в начале XX в. Мориц первым предложил метод диссекции и фиксации женского таза с сохранением соединительнотканых структур и предложил подробное определение параметрия, основанное на его эмбриологическом происхождении [5]. Нам также следует коротко остановиться на основных принципах развития параметрия.

Эмбриология параметрия

Развитие мочеполовой системы зародыша неразрывно связано с сосудами и лимфатической системой. На 4-й неделе развития эмбриона, во время органогенеза, висцеральная часть мезодерма, спланхноплевра, трансформируется в аорто-гонадо-мезонефрос, который в дальнейшем становится и основным сосудистым пучком, и основой мочеполовой системы [6–8]. Матка формируется из дистальных участков парамезонефральных труб только к концу 3-го месяца развития плода, но кардинальные связки и элементы

параметрия существуют уже с 10-й недели [9]. Таким образом, развитие параметрия и матки происходит из одной системы, параллельно и неразрывно связано со всеми забрюшинными соединительноткаными пространствами. У зародыша элементы мезобласта будущего параметрия закладываются вдоль основного сосудистого пучка и распространяются с ветвями развивающейся сосудистой системы, перекидываясь на формирующиеся органы и ткани. В париетальном направлении он образует тяжи и фасциальные пространства вдоль внутренней поверхности стенок таза, соединяясь со структурами связочного аппарата и отдельными мышцами; в висцеральном направлении положение его более свободно, элементы переплетаются со складками висцеральной брюшины, участвуя в формировании связочного аппарата и лимфатической системы отдельных органов. По своей сути параметрий — часть единой системы соединительной ткани органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Выделение его составляющей, участвующей в формировании связочного аппарата матки, — решение больше клиническое, нежели анатомическое. С точки зрения онкологической хирургии это диктует необходимость рассматривать параметрий как комплексную структуру, требующую моноблочного выделения в ходе расширенных операций. Единственным вопросом остается обоснованный выбор зоны отсечения параметрия от остального соединительнотканного аппарата, частью которого он является.

Анатомические границы

Вернемся к одному из классических определений параметрия. Мориц описывает его как соединительнотканые перемычки вдоль широких связок матки, окутывающие или частично покрывающие проксимальные 2/3 влагалища, шейку матки, заднюю стенку мочевого пузыря и верхнеампулярный отдел прямой кишки. Верхняя граница параметрия проходит вдоль внутренней подвздошной артерии, где она заканчивается фиксацией к безымянной кости. Мориц выделял 3 зоны фиксации параметрия: задние ветви внутренней подвздошной артерии фиксируют соответствующие ответвления параметрия к большой седалищной вырезке, запиральная артерия фиксирует параметрий в области запирательной ямки, а латеральная пупочная связка — к передней брюшной стенке. Таким образом, жировая клетчатка, покрывающая вышеперечисленные сосуды, оказывается неразрывно связана с параметрием, а тазово-подвздошная лимфодиссекция является неотъемлемой частью онкогинекологических операций, требующих его расширенного удаления.

Наиболее сложная проблема, с которой исторически сталкивались анатомы при изучении соединительнотканых структур, — высокий риск нарушения исходного строения в ходе подготовки препарата, причем

связанный не только с человеческим фактором, но и с искусственной тракцией тканей и изменением их структуры под воздействием фиксирующих веществ. В этом аспекте большое значение приобрели более современные работы, которые позволили сопоставить данные компьютерной томографии и анатомического исследования. В совокупности это позволило вывести современные знания о строении параметрия на новый уровень, особенно в отношении проходящих в нем сосудов, которые доступны для контрастирования *post mortem*.

М. Vazot и соавт. на основании комбинированного анатомического и компьютерного томографического исследования определил следующие границы параметрия [3]: латеральной его границей можно считать дистальную часть внутренней подвздошной вены, верхней — параметриальную часть маточной артерии, нижней — место соприкосновения мышц-леваторов с мышцами влагища. При этом автор указывает на сложность идентификации вентральных и дорзальных границ. Вентральной границей он предлагает считать пупочно-пузырную фасцию [10], дорзальной — крестцово-маточные связки. Исторически в качестве дорзальной границы параметрия ряд авторов указывали боковые связки прямой кишки, однако существование этого анатомического образования было поставлено под сомнение, а К. Sato и Т. Sato установили, что боковые связки на самом деле представляют собой тазовые нервные сплетения, а дорзальной границей параметрия можно считать именно крестцово-маточные связки, как нами и упоминалось выше [11].

Указанные границы являются наиболее распространенным определением параметрия, доступным в литературе. Условно параметрий принято делить на передний, задний и латеральный.

Традиционно под термином «передний параметрий» подразумевают фиброзно-мышечные волокна пузырно-маточной связки (*lig. vesico-uterina*, Mackenrodt), идущие от задней поверхности мочевого пузыря до передней поверхности шейки матки. Передняя поверхность шейки матки связана с мочевым пузырем рыхлой соединительной тканью, которая, несколько отступив от срединной плоскости, уплотняется в виде фиброзных тяжей (*lig. vesico-uterina*), последние довольно прочно скрепляют дно мочевого пузыря с боковыми краями шейки. С боков от шейки и тела матки в толще соединительной ткани залегают нервы и кровеносные сосуды. Описаны верхние и нижние пучки этой связки, между которыми располагается дистальный отдел мочеоточника [12].

Передние пучки пузырно-маточной связки состоят только из соединительнотканых тяжей, по латеральной границе которых проходят мелкие шеечно-пузырные сосуды. Они лишены других сосудистых либо нервных структур [13]. Задние, или нижние, пучки пузырно-маточной связки

содержат соединительнотканые волокна, идущие вдоль глубокой маточной вены, и ряд непостоянных сопутствующих ей венозных сплетений. Из дополнительных венозных структур чаще всего встречаются средние пузырьные вены [13]. Также в задних отделах этой связки присутствуют нервные структуры и ганглии, резекция которых во время расширенных хирургических вмешательств может приводить к функциональным мочеполовым расстройствам [14]. У 33 % пациенток в структуре пузырно-маточной связки определяются лимфатические узлы, являющиеся частью системы лимфооттока и потенциальной зоной метастазирования злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы [15].

На наш взгляд, передний параметрий условно можно разделить не на 2, а на 3 этажа. Верхний этаж состоит из нежных, эластичных и более длинных фиброзных пластин, тяжелой, рыхлой и скудной жировой клетчатки между заднебоковой стенкой мочевого пузыря и передней поверхностью шейки матки. Средний этаж переднего параметрия состоит из относительно коротких фиброзно-мышечных волокон пузырно-маточной связки (*lig. Mackenrodt*), идущих от задней поверхности мочевого пузыря до передней поверхности шейки матки выше мочеоточника. Нижним этажом переднего параметрия условно можно считать короткие фиброзно-мышечные пучки пузырно-маточной связки, идущие под мочеоточником.

Задний параметрий в основном состоит из мышечно-фиброзных волокон крестцово-маточной связки. Связка отходит от задней поверхности шейки матки вблизи перехода ее в тело в виде плоского и постепенно расширяющегося пучка мышц, направляется назад, обходя сбоку прямую кишку, и оканчивается в надкостнице передней поверхности крестца. Элементы связки располагаются медиальнее мочеоточников, но латеральнее прямой кишки, дистально крепятся к заднелатеральной поверхности шейки матки, а проксимально — к надкостнице крестцовых позвонков S2–S4 [16].

S.A. Butler-Manuel и соавт. предложили условно разделить крестцово-маточную связку на 2 этажа. Поверхностная часть имеет связь с тазовой брюшиной и может тянуться вслед за маткой при ее мобилизации, нижние волокна более короткие, но содержат большее количество элементов вегетативной нервной системы [17].

Топически как поверхностные, так и глубокие волокна отходят от латеральной поверхности шейки матки в заднем направлении и сливаются с париетальной фасцией таза и сакроспинальными связками [18].

Травма или резекция нижних волокон крестцово-маточной связки может привести к функциональным нарушениям со стороны мочеполовой системы [19]. Следует отметить, что при гистологическом исследовании крестцово-маточной связки зародышей в ее структуре в принципе не определяются

соединительнотканые волокна, но преимущественно нервные и, в меньшей степени, сосудистые элементы. Таким образом, соединительная ткань, вероятно, образуется в процессе инволюции элементов вегетативной нервной системы, при этом доля соединительной ткани увеличивается с возрастом больных. Нижние волокна этой связки сохраняют преимущественно нервную структуру и у взрослых пациенток, в основном за счет элементов нижнего гипогастриального сплетения [20]. В связи с этим при выполнении нервосберегающей радикальной гистерэктомии (РГ) латеральную часть крестцово-маточной связки предлагают сохранять для минимизации риска послеоперационных функциональных нарушений [21]. У 26 % пациенток в области крестцово-маточной связки также определяются лимфатические узлы. По данным P. Benedetti-Panici и соавт., у 3 % пациенток в них могут обнаруживаться метастазы рака шейки матки [15], что требует осторожного отношения к уменьшению объема онкологических операций с нервосберегающей целью.

Мы обратили внимание также на то, что медиальный край жировой клетчатки obturatorной ямки окутан тонкой прозрачной фасцией, которая плавно переходит на адвентицию прилегающих к ней общей подвздошной вены в области ее развилки, наружной и внутренней подвздошных вен и дальше продолжается по ходу параметриальной клетчатки в виде тонких тяжей, создавая каркас для жировой клетчатки параметрия и находящихся в ее толще лимфатических узлов, лимфатических и кровеносных сосудов. Предполагаем, что эти фасции в виде септальных мембран и тяжей являются либо дочерними мембранами фасции *endopelvina*, либо самостоятельными структурами — составными компонентами забрюшинной клетчатки таза между париетальной и висцеральной фасциями. В любом случае идентификация этих прозрачных фасций и тяжей помогает хирургу оперировать более радикально и бескровно, если в ходе операции войти в соответствующую прослойку тканей.

Термин «латеральный параметрий» заменил понятие «кардинальная связка матки» (*lig. cardinale, Pernkof*). Впервые эта структура была описана в 1870 г. Н. Savage как утолщение основания широких связок матки [22]. Термин «кардинальная связка» был предложен J. Kocks через 16 лет [23]. За время изучения было предложено множество различных определений, в том числе «поперечная связка шейки матки Mackenrodt» [24], но надолго в литературе остались только «кардинальная связка матки» и «латеральный параметрий». Фиброзно-мышечные волокна этой связки начинаются из боковой стенки шейки матки и направляются к периферии и вниз к фасции диафрагмы таза. Латеральный край этой связки прикреплен к фасции таза чуть ниже внутренней подвздошной вены, на 1,5–2,0 см ниже развилки общих подвздошных сосудов.

На основании гистологического изучения *post mortem* R.L. Range и R.T. Woodburne пришли к выводу о том, что латеральный параметрий не представляет собой классическую истинную связку, но элементы соединительнотканых и нервных волокон, окутывающие кровеносные сосуды и конденсирующиеся на латеральной поверхности шейки матки и влагалища [25].

На наш взгляд, понятие «латеральный параметрий» не ограничивается фиброзно-мышечными волокнами кардинальной связки и включенными в ее толщу сосудисто-нервными сплетениями в пространстве между маткой и диафрагмой таза. Латеральный параметрий граничит не только с фасцией диафрагмы таза, но и с париетальной клетчаткой таза. В частности, латеральный параметрий сливается с прозрачными фасциями и самой клетчаткой, расположенной по переднемедиальной поверхности наружных подвздошных сосудов и obturatorной ямки. Только более глубокая его часть находится под маточной артерией и представлена мышечно-фиброзными пучками кардинальной связки, которая начинается от боковой стенки шейки матки, постепенно расширяется в виде веера и направляется к фасции поперечных пучков *m. levator ani*, т. е. фасции диафрагмы таза, вплоть до уровня медиальной поверхности внутренней подвздошной вены. К схожим выводам пришли Y. Yabuki и соавт. в ходе анатомического исследования. Они выдвинули гипотезу о единстве кардинальной связки, везикогипогастриальной фасции и соединительнотканной прослойки, содержащей тазовые нервные сплетения (ранее называвшейся боковыми связками прямой кишки) [26].

Учитывая границы и составляющие компоненты, латеральный параметрий также условно можно разделить на 3 этажа: верхний, средний и нижний. Подобное деление было предложено Н. Peham и I. Amreich в 1934 г. [27]. Авторы разделили кардинальную связку на пузырьные, шеечно-влагалищные и прямокишечные пучки соответственно глубине их расположения и на серии исследований доказали их независимое прохождение. При этом краниальная порция латерального параметрия имеет преимущественно сосудистое строение, а каудальная — преимущественно нервное, по аналогии с задним параметрием. Данная теория была подтверждена гистологически в работе Y. Yabuki и соавт., при этом авторы отметили четкое функциональное деление слоев кардинальной связки: верхние слои представляют собой соединительнотканые и сосудистые элементы, а нижние являются частью тазового нервного сплетения, которое раньше считалось боковыми связками прямой кишки [28]. В соответствии с этими находками только сохранение нижней части латерального параметрия имеет значение при выполнении нервосберегающей РГ [29].

Верхний этаж латерального параметрия практически не содержит жировой клетчатки и состоит в основном из нежных прозрачных пластинок и фиброзных

волокон висцеральной фасции, которые в виде узкого пучка исходят из боковой стенки матки и, частично, заднего листка широкой связки и, постепенно расширяясь, доходят до прозрачной фасции париетальной жировой клетчатки наружных подвздошных сосудов и плавно сливаются с ней. Ширина этого этажа составляет примерно 6–12 см, а его высота ближе к матке — примерно 0,4–0,6 см, в области наружных подвздошных сосудов — около 1,5 см.

Средний этаж латерального параметрия состоит из нежных прозрачных пластинок и фиброзных волокон, висцеральной фасции и включенных в нее жировой клетчатки, лимфатических и кровеносных сосудов. Он тянется между боковой стенкой шейки матки и медиальной поверхностью клетчатки obturatorной ямки, между наружными и внутренними подвздошными сосудами. Границей среднего и нижнего этажей латерального параметрия условно можно считать уровень соответствующего места отхождения маточной артерии.

Нижний этаж латерального параметрия располагается под маточной артерией и состоит из нежных прозрачных пластин, которые прикрепляются к адвентиции внутренних подвздошных сосудов и фиброзно-мышечных волокон кардинальной связки (*lig. cardinale*, Pernkof), тянется от боковой стенки дистального отдела шейки матки к фасции поперечных пучков *m. levator ani*, т. е. фасции диафрагмы таза. Он включает маточную вену, паравагинальное венозное сплетение и *plexus hypogastricus*. Именно этот «глубокий» этаж латерального параметрия традиционно считается латеральным параметрием.

Хирургическое определение параметрия и его эволюция

Анатомия параметрия, вероятно, один из немногих разделов, в которых эволюция хирургических представлений исторически опережала знания и определения анатомов. Уже в 1898 г., когда единственное определение параметрия было сформулировано Вирховом и ограничивалось соединительной тканью вокруг шейки матки, Эрнст Вертгейм выдвинул предположение о необходимости расширенного удаления соединительнотканного аппарата матки вместе с окружающими лимфатическими узлами. Операция подразумевала удаление матки с медиальной половиной кардинальных, пузырно- и крестцово-маточных связок, а также увеличенных тазовых лимфатических узлов [30]. Таким образом, были заложены все основные принципы радикальной хирургии злокачественных новообразований тела и шейки матки, многие из которых остаются актуальными до сих пор. Принципиально видение хирургом элементов связочного аппарата, соединительной ткани и лимфатической системы как единого комплекса, удаление которого необходимо для излечения пациентки. Однако высокая смертность после этой операции, достигавшая 30 % в первые годы применения, надолго затормозила развитие

данного раздела хирургии [31]. Операция, негативно воспринятая хирургическим сообществом в Европе, получила развитие в Японии. Восточными авторами был предложен целый ряд модификаций расширенных гистерэктомий. Наиболее известная модификация описана в 1921 г. Н. Okabayashi. Суть ее состояла в более широком открытии соединительнотканых пространств и более полноценном удалении клетчатки от зоны ее крепления. Отличительными особенностями операции Okabayashi были широкое открытие паравезикальных и параректальных пространств, а также последовательное выделение 2 слоев пузырно-маточной связки: поверхностного и глубокого, позволяющее более полноценно удалить паравезикальную клетчатку с сохранением проходящего между ними мочеточника [32]. Тазовая лимфодиссекция также выполнялась рутинно, в отличие от операции Вертгейма, но ее объем и границы значительно варьировали и не имели четкого определения.

В 1974 г. M.S. Piver и соавт. предложили собственную классификацию расширенных операций по поводу рака шейки матки, включающую 5 типов вмешательств: от ограниченной резекции «бокового» параметрия до расширенной аорто-подвздошно-тазовой лимфаденэктомии с удалением паравезикальной клетчатки, удаления кардинальной и крестцово-маточной связок от места их крепления [33].

В 2007 г. модификацию этой классификации предложили D. Querleu и C.P. Morrow [34]. Целью ее была в первую очередь адаптация хирургического объема к конкретной клинической ситуации.

Классификации M.S. Piver и D. Querleu лежат в основе современной онкогинекологической хирургии и разработаны при детальном изучении анатомии параметрия. Расширенные варианты операций предполагают широкое удаление комплекса лимфатических сосудов и соединительнотканых структур, соответствующих приведенному в этой статье определению параметрия.

Рациональность расширения объема резекции тканей определяется 2 основными показателями. Первый — количество осложнений и нежелательных явлений. Например, развитие дисфункции мочевого пузыря напрямую коррелирует со степенью повреждения вегетативных нервных сплетений, удаляемых вместе с резецируемыми тканями. Второй показатель — количество излеченных пациенток, определяемое онкологическим радикализмом операции. Очевидно, что данные показатели находятся в обратной зависимости друг от друга и хирург вынужден балансировать между ними.

Существующие классификации дают различные наименования одним и тем же анатомическим структурам, широкое использование эпонимов лишь усугубляет терминологическую путаницу. Классификация D. Querleu уделяет особое внимание точности

применяемой анатомической терминологии. С целью унификации используемой терминологии предлагается замена терминов: «передний» — «вентральный», «задний» — «дорсальный», «глубокий» — «каудальный», «поверхностный» — «краниальный», «внутренний» — «медиальный», «наружный» — «латеральный». Дорсолатеральное прикрепление шейки матки обозначается термином «парацервикс» вместо используемых в литературе терминов «кардинальная связка», «связка Макенродта», «параметрий». Это связано с тем, что международная анатомическая номенклатура определяет параметрий как ткани, окружающие маточную артерию между телом матки и стенкой таза, в которых проходят маточная артерия, поверхностная маточная вена, соответствующие лимфатические сосуды. Более того, структуры, которые обозначаются хирургами как паракольпос, в соответствии с международной анатомической номенклатурой включены в парацервикс.

В парацервиксе выделяют 2 основные части: медиальную, представленную преимущественно соединительной тканью, и латеральную, состоящую из жировой клетчатки и богатую лимфатическими сосудами. Наиболее четкой анатомической границей между этими частями является терминальный отдел мочеочника. В соответствии с настоящей классификацией предлагается 4 основных варианта РГ. Вопросы, связанные с выполнением лимфодиссекции, обсуждаются отдельно.

РГ типа А подразумевает выполнение экстрафасциальной РГ, при которой расположение мочеочников после вскрытия их ложа определяется визуально или пальпаторно, без выполнения их мобилизации. Парацервикс пересекается медиальнее мочеочников, но латеральнее шейки матки. Пересечения маточно-крестцовой и пузырно-маточной связок на удалении от матки не предусмотрено. Объем резекции влагалища минимальный, как правило, не превышающий 10 мм, без удаления влагалищной части парацервикса (паракольпоса). Цель хирургической операции в данном случае — убедиться, что шейка матки удалена полностью, вместе с адекватным объемом окружающей ткани.

При РГ типа В выполняется пересечение парацервикса на уровне мочеочника с частичной резекцией маточно-крестцовой и мочепузырно-маточной связок. Для этого проводится вскрытие ложа мочеочников, после чего они оттягиваются латерально, что позволяет выполнить пересечение парацервикса на необходимом уровне без риска травмирования мочеочников. Удаления каудальной части нервного пучка, проходящего в парацервиксе, при этом не проводится. Резекция влагалища выполняется на расстоянии 10 мм от шейки матки или края опухоли. Данный объем операции соотносится с модифицированной или проксимальной РГ и применим для лечения пациенток с ранними стадиями рака шейки матки.

Возможность повышения радикальности данного объема операции без риска выраженного увеличения количества послеоперационных осложнений послужила причиной разделения РГ типа В на 2 подтипа: В1 (объем описан выше) и В2.

При выполнении РГ типа В2 дополнительно удаляются лимфатические узлы латеральной части парацервикса. Границей между парацервикальной и подвздошной (париетальной) лимфодиссекциями является запирающий нерв (латеральная часть парацервикса удаляется при выполнении операции River III–IV). Выполнение парацервикальной лимфаденэктомии позволяет избежать прижатия парацервикса вместе с проходящими в нем сосудами и нервами к стенке таза. По данным автора классификации, при расширении объема операции до В2 повышения частоты развития послеоперационных осложнений не происходит.

Выполнение РГ типа С подразумевает пересечение крестцово-маточной связки на уровне прямой кишки и мочепузырно-маточной связки на уровне мочевого пузыря. Выполняется полная мобилизация мочеочников. Объем резекции влагалища составляет 15–20 мм от шейки матки или края опухоли, соответствующая часть паракольпальной клетчатки, как правило, также удаляется — на усмотрение хирурга, в зависимости от распространенности опухоли.

РГ типа С соответствует классической РГ. В отличие от типов А и В, которые являются нервосберегающими типами операций и при которых не создается угрозы нарушения иннервации мочевого пузыря, при типе С возможны различные варианты оперативного вмешательства, как нервосберегающие, так и нет. При выполнении РГ типа С1 крестцово-маточная связка пересекается после выделения проходящих гипогастральных нервов. Указанные нервы целенаправленно отделяются от окружающих тканей, сохраняется непрерывность их хода. Пересекаются только маточные ветви тазового сплетения, мочепузырные его ветви остаются в латеральной связке мочевого пузыря. Если выполняется пересечение каудальной части парацервикса, необходимо тщательное выделение иннервирующего аппарата мочевого пузыря. При РГ С2 выполняется пересечение всего парацервикса, включая часть, расположенную каудальнее глубокой маточной вены, соответственно удаляются проходящие в данной зоне нервы.

Операции типа D выполняются редко и являются ультрарадикальными. Данный тип РГ, в свою очередь, подразделяется на 2 подтипа. При РГ D1 выполняется резекция всего парацервикса вдоль стенок таза вместе со всеми гипогастральными сосудами, включая корешки седалищного нерва, а также нижних ягодичных, внутренних половых и запирающих сосудов. Расширение объема операции до D2 подразумевает удаление гипогастральных сосудов и дополнительную резекцию подлежащих фасциальных и мышечных структур.

Таким образом, разработаны различные модели расширенной гистерэктомии. При этом в ходе модернизации и описания операции каждая школа по-своему определяет терминологию и границы параметральной клетчатки. Так, некоторые западные онкогинекологические школы активно пользуются обсуждаемой классификацией М.С. Ривер и терминологией «резекция параметрия». Непосредственный тип и, следовательно, степень радикальности операции определяют по уровню резекции описанных анатомических структур и уровню лигирования маточной артерии. Ряд специалистов США, Европы и России пользуется более традиционным описанием расширенной гистерэктомии.

Заключение

Таким образом, параметрий — сложная анатомическая структура, играющая ключевую роль в формировании связочного аппарата органов женской

репродуктивной системы и являющаяся частью системы лимфооттока от них. Современное представление об анатомических границах параметрия основывается на знаниях о его эмбриологическом развитии и служит дополнительным обоснованием расширенных оперативных вмешательств в хирургии малого таза.

Проблемой современной гинекологии является отсутствие единого общепринятого анатомического определения параметрия. На наш взгляд, данное определение должно быть основано в первую очередь на хирургической анатомии, что позволит придать ему большее прикладное значение. Предложенное нами деление параметрия на 3, а не на 2 этажа, а также расширение понятия латерального параметрия, учитывающее его распространение до мышц тазового дна и тазовых нервных сплетений, отвечают этим требованиям и могут быть использованы для дальнейших клинических и анатомических исследований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Virchow R. Die krankhaften Geschwülste; dreissig Vorlesungen: gehalten während des Wintersemesters 1862–1863 an der Universität zu Berlin. Vol. 2. Hirschwald, 1864.
- Gray H. Anatomy of the human body. T. 8. Lea & Febiger, 1878.
- Bazot M., Deligne L., Boudghene F. et al. Anatomic approach to the parametrium: value of computed tomographic in vitro study compared to dissection. Surg Radiol Anat 1998;20(2):123–7. PMID: 9658532.
- Lichtenegger W., Anderhuber F., Ralph G. Operative anatomy and technique of radical parametrial resection in the surgical treatment of cervical cancer. Baillieres Clin Obstet Gynaecol 1988;2(4):841–56.
- Moritz M. The Distribution and Significance of the Parametrium. BJOG: An Int J Obstet Gynaecol 1914;26(4):178–90.
- Peeters M., Ottersbach K., Bollerot K. et al. Ventral embryonic tissues and Hedgehog proteins induce early AGM hematopoietic stem cell development. Development 2009;136(15):2613–21.
- Kumaravelu P., Hook L., Morrison A.M. et al. Quantitative developmental anatomy of definitive haematopoietic stem cells/long-term repopulating units (HSC/RUs): role of the aorta-gonad-mesonephros (AGM) region and the yolk sac in colonisation of the mouse embryonic liver. Development 2002;129(21):4891–9. PMID: 12397098.
- Medvinsky A.L., Dzierzak E.A. Development of the definitive hematopoietic hierarchy in the mouse. Dev Comp Immunol 1998;22(3):289–301. PMID: 9700459.
- Pietryga E., Wozniak W. The development of the uterine ligaments in human fetuses. Folia Morphol (Warsz) 1992;51(2):181–93. PMID: 1478574.
- Delbet P. Des Suppurations pelviennes chez la femme, par le Dr Pierre Delbet. G. Steinheil, 1891.
- Sato K., Sato T. The vascular and neuronal composition of the lateral ligament of the rectum and the rectosacral fascia. Surg Radiol Anat 1991;13(1):17–22. PMID: 2053040.
- Katahira A., Niikura H., Ito K. et al. Vesico-uterine ligament contains abundant autonomic nerve ganglion cells: the distribution in histology concerning nerve-sparing radical hysterectomy. Int J Gynecol Cancer 2008;18(1):193–8.
- Fujii S., Takakura K., Matsumura N. et al. Precise anatomy of the vesico-uterine ligament for radical hysterectomy. Gynecol Oncol 2007;104(1):186–91. PMID: 16996115. DOI: 10.1016/j.ygy-no.2006.07.041.
- Furuya K., Murakami M., Matsuda H. et al. Clinical prospective study on post-surgical bladder dysfunction at radical hysterectomy in aspect of histological analysis of pelvic nerve innervations: 2–12. J Obstet Gynaecol Res 2004;30(3):251.
- Benedetti-Panici P., Maneschi F., Scambia G. et al. Lymphatic spread of cervical cancer: an anatomical and pathological study based on 225 radical hysterectomies with systematic pelvic and aortic lymphadenectomy. Gynecol Oncol 1996;62(1):19–24. PMID: 8690286. DOI: 10.1006/gyno.1996.0184.
- Campbell R.M. The anatomy and histology of the sacrouterine ligaments. Am J Obstet Gynecol 1950;59(1):1–12. PMID: 15399622.
- Butler-Manuel S.A., Buttery L.D., Polak J.M. et al. Autonomic nerve trauma at radical hysterectomy: the nerve content and subtypes within the superficial and deep uterosacral ligaments. Repr Sci 2008;15(1):91–6.
- Fritsch H., Hotzinger H. Tomographical anatomy of the pelvis, visceral pelvic connective tissue, and its compartments. Clin Anat 1995;8(1):17–24.
- Butler-Manuel S.A., Buttery L.D., A'Hern R.P. et al. Pelvic nerve plexus trauma at radical and simple hysterectomy: a quantitative study of nerve types in the uterine supporting ligaments. J Soc Gynecol Invest 2002;9(1):47–56. PMID: 11839509.
- Ramanah R., Parratte B., Arbez-Gindre F. et al. The uterosacral complex: ligament or neurovascular pathway? Anatomical and histological study of fetuses and adults. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 2008;19(11):1565–70. PMID: 18668191. DOI: 10.1007/s00192-008-0692-x.
- Maas C.P., Trimbo J.B., DeRuiter M.C. et al. Nerve sparing radical hysterectomy: latest developments and historical perspective. Crit Rev Oncol Hematol 2003;48(3):271–9.
- Savage H. The surgery, surgical pathology, and surgical anatomy of the female pelvic organs. The text re-written and greatly extended. J. & A. Churchill, 1882.
- Kocks J. Die normale und pathologische Lage und Gestalt des Uterus sowie deren Mechanik: anatomisch-gynäkologische Studie. Max Cohen & Sohn, 1880.
- Mackenrodt A. Ueber die Ursachen der normalen und pathologischen Lagen des

- uterus. Arch Gynecol Obstet 1895;48(3):393–421.
25. Range R.L., Woodburne R.T. The gross and microscopic anatomy of the transverse cervical ligament. Am J Obstet Gynecol 1964;90:460–7.
26. Yabuki Y., Murakami G., Hoshiba T. et al. Redefinition of the pelvic connective tissue: in situ histologic examination. Female Pelvic Med Reconstr Surg 2011;17(2): 60–6.
27. Peham H., Amreich I. Operative gynecology. Vol. 2. JB Lippincott Company, 1934.
28. Yabuki Y., Sasaki H., Hatakeyama N. et al. Discrepancies between classic anatomy and modern gynecologic surgery on pelvic connective tissue structure: harmonization of those concepts by collaborative cadaver dissection. Am J Obstet Gynecol 2005;193(1):7–15. PMID: 16021052. DOI: 10.1016/j.ajog.2005.02.108.
29. Kato T., Murakami G., Yabuki Y. Does the cardinal ligament of the uterus contain a nerve that should be preserved in radical hysterectomy? Anat Sci Int 2002;77(3):161–8. PMID: 12422408. DOI: 10.1046/j.0022-7722.2002.00023.x.
30. Wertheim E. Zur frage der radicaloperation beim uteruskrebs. Arch Gynecol Obstet 1900;61(3):627–68.
31. Shaw W.F. Wertheim's hysterectomy for carcinoma of the cervix.: the results of seventy-six hysterectomies performed five or more years ago. Lancet 1927;210(5428):538–40.
32. Okabayashi H. Radical hysterectomy for cancer of the uteri. Modification of the Takayama operation. Surg Gynecol Obstet. 1921;33:335–41.
33. Piver M.S., Rutledge F., Smith J.P. Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer. Obstet Gynecol 1974;44(2):265–72. PMID: 4417035.
34. Querleu D., Morrow C.P. Classification of radical hysterectomy. Lancet Oncol 2008;9(3):297–303. PMID: 18308255. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70074-3.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ORCID авторов/ORCID of authors

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

Статья поступила: 21.01.2019. **Принята к публикации:** 22.02.2019.

Article received: 21.01.2019. **Accepted for publication:** 22.02.2019.

Молекулярно-биологический маркер Вах при колоректальном раке: характеристика, роль в механизмах регуляции апоптоза, влияние на прогноз (обзор литературы)

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

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

Контакты: Анна Дмитриевна Даренская darenskaya@bk.ru

Данный обзор литературы посвящен клинической значимости молекулярно-биологического маркера Вах при колоректальном раке. Приводится его детальная характеристика, рассматривается его роль в механизмах регуляции апоптоза, оценивается его прогностическое значение. Несмотря на то что в последние годы накапливается все больше данных о нарушениях нормальной экспрессии молекулярно-биологического маркера Вах при колоректальном раке, его влияние на прогноз заболевания изучено недостаточно, а многие вопросы, касающиеся его корреляции с клинико-морфологическими характеристиками опухоли, нуждаются в уточнении.

Ключевые слова: молекулярно-биологические маркеры, Вах, гиперэкспрессия, апоптоз, колоректальный рак

Для цитирования: Даренская А.Д., Доброва Н.В., Степанова Е.В. Молекулярно-биологический маркер Вах при колоректальном раке: характеристика, роль в механизмах регуляции апоптоза, влияние на прогноз (обзор литературы). Онкологическая колопроктология 2019;9(1):19–25.

DOI: 10.17650/2220-3478-2019-9-1-19-25

Bax protein as a prognostic marker in colorectal cancer: characteristics, role in apoptosis regulation, and correlation with disease prognosis (literature review)

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

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

This review analyzes clinical significance of Bax biomarker in colorectal cancer. We cover the most important characteristics of this protein, describe its role in the apoptosis regulation mechanisms, and assess its prognostic value. Despite the fact that multiple studies have significantly improved our knowledge of Bax expression in colorectal cancer, its impact on the disease prognosis remains poorly understood. Many issues related to its correlation with clinical and morphological characteristics of the tumor still have to be clarified.

Key words: molecular biomarkers, Bax, overexpression, apoptosis, colorectal cancer

For citation: Darenskaya A.D., Dobrova N.V., Stepanova E.V. Bax protein as a prognostic marker in colorectal cancer: characteristics, role in apoptosis regulation, and correlation with disease prognosis (literature review). Onkologicheskaya Koloproktologiya = Colorectal Oncology 2019;9(1):19–25.

Введение

За последние десятилетия достигнут значительный прогресс в понимании молекулярной биологии клетки. Интенсивно изучаются механизмы контроля клеточного деления и смерти, поддержания генетической стабильности, путей передачи сигнала от рецепторов в ядро и т.д. [1]. Оказалось, что структурные и функциональные изменения некоторых белков, участвующих в этих процессах, могут приводить к трансформации клеток. Стало известно, что злокачественный фенотип опухоли определяется сочетанием множества молекулярных изменений, накопление которых

в процессе развития и прогрессии опухоли обусловлено нарушением активности и функционирования целого ряда генов, в частности протоонкогенов, генов-супрессоров опухолевого роста (антионкогенов) и продуктов их экспрессии [2–6]. Обнаружено, что существует большая группа генов-модуляторов, не отвечающих за злокачественную трансформацию клеток, но способствующих распространению опухоли. Сведения о структурных и функциональных изменениях в генах послужили основой для выделения клинически значимых молекулярных факторов. Особенности экспрессии кодируемых этими генами белков могут

выявляться иммуногистохимическими (ИГХ) методами в клетках рака толстой кишки (РТК) и служить специфическими показателями биологической активности раковых клеток. Исследование особенностей биологического поведения опухоли является в настоящее время одной из наиболее актуальных проблем онкологии [7–11].

Общие представления о молекулярно-биологических маркерах

На сегодняшний день известно более 100 белков и/или генов, изменения которых ассоциированы с ростом злокачественных клеток. Каждая опухоль является уникальной по набору нарушений, вовлеченных в процессы канцерогенеза. Такие нарушения, определяемые в опухолевой ткани, и получили название молекулярно-биологических маркеров (МБМ) [12]. Другими словами, МБМ опухолей — это определенные хромосомные и генные мутации, а также экспрессия различных молекул клеточного и иного происхождения, подвергающихся качественным или количественным специфическим изменениям и участвующих в развитии и прогрессировании злокачественных заболеваний [1].

Основная цель исследования МБМ, наряду с улучшением понимания механизмов патогенеза болезни, — это анализ возможности их использования для определения индивидуального риска развития злокачественных новообразований, диагностики болезни на ранних сроках, оценки прогноза заболевания, для определения больных с достаточно высоким риском рецидива болезни и/или метастазирования, обоснования выбора индивидуальной тактики лечения, а также для предсказания эффективности проводимого лечения.

Основные методы определения статуса белков в ткани опухоли основаны на 2 подходах: определении изменений на геномном уровне (по амплификации гена, по увеличению числа копий мРНК, по наличию мутантного гена) или на белковом уровне (по гиперэкспрессии белка в опухоли, по экспрессии мутантного белка) [13].

Большинство изучаемых на сегодняшний день МБМ связаны с 6 основными патологическими клеточными процессами, которые совместно определяют способность клетки к злокачественному росту: независимость от ростовых сигналов; нечувствительность к сигналам, блокирующим деление; уклонение от запрограммированной клеточной гибели (апоптоза); возможность неограниченного деления; адекватный ангиогенез; способность опухолевых клеток к инвазии и метастазированию. Каждое из этих изменений в физиологии клетки представляет собой успешное преодоление противоопухолевых защитных механизмов, действующих в клетках и тканях. Все эти 6 изменений должны иметь место для превращения нормальной клетки в опухолевую. И только суммированные данные

о статусе ключевых белков, участвующих в канцерогенезе, дают представление о злокачественном потенциале каждой отдельной опухоли [14, 15].

Большое внимание онкологов сегодня привлекают новые терапевтические подходы, базирующиеся на достижениях молекулярной биологии. Появилось множество сообщений о том, что определение экспрессии МБМ в опухоли может не только давать дополнительную информацию о клиническом течении злокачественного процесса независимо от лечебного воздействия, о биологическом поведении опухоли: скорости роста, способности к инвазии и метастазированию (т.е. о прогнозе заболевания) (прогностическая роль МБМ), но и предсказывать чувствительность/резистентность конкретного новообразования к специфической противоопухолевой терапии (предиктивная роль) [1].

МБМ, которые могли бы использоваться для прогнозирования течения опухолевого процесса, должны соответствовать определенным критериям [16]. Маркер должен иметь ясную биологическую значимость (прогностическое значение маркера может быть объяснено его механизмом действия в клетке), тестироваться стандартизованными методами (в том числе ИГХ), иметь оптимальную точку разделения опухолей на положительные и отрицательные — так называемую разграничительную (cut-off) точку. Результаты тестирования маркера должны воспроизводиться в различных лабораториях. Должна быть определена группа больных, для которых маркер имеет прогностическое значение, а прогностическая значимость — подтверждена в достаточном количестве ретро- и проспективных исследований.

Правильная оценка биологических факторов, коррелирующих с прогнозом заболевания и продолжительностью жизни пациентов, важна как при локализованных формах РТК, так и при наличии отдаленных метастазов [17, 18]. Некоторые молекулярные факторы коррелируют с прогнозом заболевания не только после удаления первичной опухоли, но и после резекции печени по поводу метастазов [17–20], а также необходимы для планирования лекарственной терапии и эффекта от ее проведения [7, 8, 12, 21–24].

Очевидно, что несостоятельность сложившихся систем выявления прогностически неблагоприятных групп больных колоректальным раком (КРР) обусловлена биологической гетерогенностью опухолей [25, 26]. Именно данная разнородность обуславливает возможные неблагоприятные исходы лечения КРР, стандартизованного по системе TNM, что может выражаться в «перелечивании» больных (проведении адъювантной терапии при заведомо благоприятном прогнозе) или «недолечивании» пациентов (отсутствии адъювантного лечения при ожидаемом плохом исходе) [27, 28]. В мире предпринимаются попытки изменения сложившейся ситуации и разработки линеек МБМ, которые могут использоваться для более

точного прогнозирования заболевания и определения показаний для проведения дополнительных методов лечения у больных КРР.

За последнее десятилетие проведено большое количество исследований, посвященных изучению МБМ при КРР [1, 29, 30]. Появились новые возможности прогнозирования течения болезни и выбора обоснованной терапии [1]. Большинство работ, посвященных изучению клинической значимости МБМ при РТК, сосредоточено на факторах, ответственных за пролиферацию и апоптоз (Ki-67, Bax, Bcl-2, p53 и др.).

Роль молекулярно-биологического маркера Bax в механизмах регуляции апоптоза; влияние на прогноз у больных колоректальным раком

Апоптоз, или запрограммированная гибель клетки, — это активная форма гибели клетки, являющаяся результатом реализации ее генетической программы, проявляющаяся морфологически в уменьшении размера клетки, конденсации и фрагментации хроматина, уплотнении цитоплазматической мембраны без выхода содержимого клетки в окружающую внеклеточную среду [31].

Баланс между пролиферацией и гибелью клеток является основополагающим процессом в жизнедеятельности организма [32]. Известно, что для опухолей характерен дисбаланс между процессами пролиферации и апоптоза [33, 34]. Увеличение популяции опухолевых клеток происходит не только за счет увеличения фракции делящихся клеток, но и за счет блокирования механизмов нормальной гибели клеток (апоптоза) [1]. Способность раковых клеток избегать запрограммированной гибели является важным механизмом опухолевой прогрессии, который резко увеличивает жизнеспособность опухолевых клеток и ведет к значительному повышению риска метастазирования [35, 36]. Соотношение скорости клеточной пролиферации и активности индукторов и ингибиторов апоптоза не только обуславливает опухолевую прогрессию, но и влияет на развитие дополнительных компонентов злокачественного фенотипа клеток РТК [9, 11, 12, 22]. Из всего вышесказанного следует, что изучение апоптоза и его ключевых МБМ (Bax, Bcl-2 и p53) дает ценную информацию об особенностях клинического течения опухолей человека [30, 37–39].

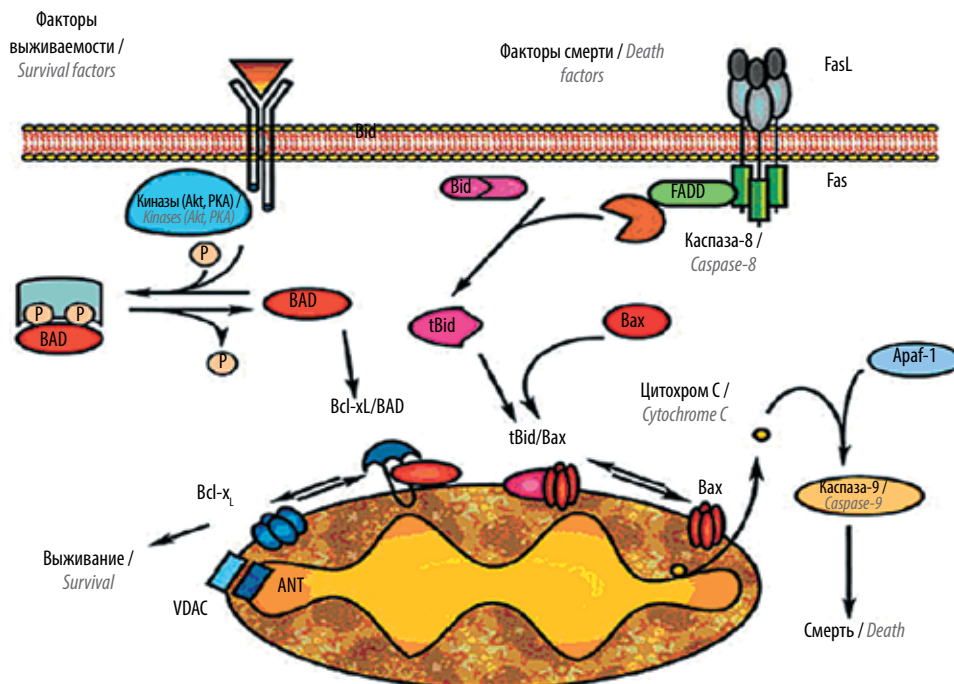
Процесс апоптоза условно разделяют на фазы инициации, проведения сигнала, активации каспаз и эндонуклеаз и специфической деградации ДНК, в результате чего наступает гибель клетки. Универсальный для большинства клеток этап деградации ДНК контролируют белки семейства Bcl-2 [30]. Каспазы (цистеинзависимые аспартатспецифические протеазы) играют центральную роль в апоптозе. Известны 3 пути активации каспаз: внутренний (митохондриальный) путь; внешний (рецепторзависимый) путь; общий (эффectorный) путь апоптоза.

При митохондриальном пути активации апоптотические стимулы (гипоксия, повреждение ДНК (радиация, химические вещества, канцерогены)) приводят к снижению митохондриального мембранного потенциала, транслокации белков (в том числе Bax) из митохондрий в цитоплазму и их последующей олигомеризации [40, 41]. Олигомеры Bax взаимодействуют с интегральным белком VDAC наружной мембраны митохондрий, встраиваются в наружную митохондриальную мембрану и стимулируют, таким образом, перемещение проапоптотических малых молекул (наиболее значимая из них — цитохром C) из межмембранного митохондриального пространства в цитоплазму клетки [42–46]. Также из митохондрий высвобождается AIF (апоптоз-индуцибельный фактор) [47–49]. Весь этот процесс регулируется белками семейства Bcl-2. Высвобождение цитохрома C из внутреннего митохондриального пространства и присутствие цитохрома C в цитоплазме активируют прокаспазу 9, запускающую каспазный каскад, и белок Araf-1 (активирующийся под действием апоптотической протеазы фактор 1) [50–52]. В результате формируется апоптосома (цитохром C, Araf-1, каспаза 9), которая активирует каспазу 3, что в конечном итоге приводит к гибели клетки. При активации внутреннего пути процесс клеточной гибели не может быть остановлен действием ингибиторов каспаз. Активация митохондрий рассматривается как «точка, из которой нет возврата» в процессе апоптоза [53]. На рисунке представлен механизм запуска апоптоза белками семейства Bcl-2.

Белки этого семейства относятся либо к индукторам (проапоптотический белок Bax (Bcl-2-associated X-protein), стимулирующий высвобождение проапоптотических малых молекул из митохондрий), либо к ингибиторам апоптоза (антиапоптотический белок Bcl-2 (B-cell lymphoma-2), предотвращающий транслокацию Bax за счет олигомеризации с этим белком и блокирующий тем самым высвобождение проапоптотических малых молекул из митохондрий, что предотвращает апоптоз) [42, 43, 54].

Белок Bax (ген *Bax* расположен на хромосоме 19 (19q13.3)) — один из основных регуляторов проапоптотического пути [44–46]. Этот белок является активатором апоптоза путем олигомеризации Bax/Bak, его основное действие — запуск митохондриального пути апоптоза. Кроме того, Bax образует гетеродимерные комплексы с локализованными в мембранах митохондрий антиапоптотическими молекулами, открывая закрытые до этого каналы, через которые происходит выброс цитохрома C [44–46].

Про- и антиапоптотические белки семейства Bcl-2 находятся в постоянном динамическом равновесии. Соотношение активных форм этих белков определяет выбор между реализацией программы гибели и выживанием клетки: преобладание белка Bax способствует гибели клетки, а преобладание белка Bcl-2 блокирует апоптоз. Активация антиапоптотического гена *Bcl-2*



Краткая схема механизмов клеточной гибели [1]
Brief scheme of mechanisms underlying cell death [1]

и инактивация проапоптотического гена *Bax* приводят к аномальной экспрессии внутриклеточных белков, контролирующих апоптоз [30].

Основным методом определения белков семейства Bcl-2 в опухоли является ИГХ-метод (основан на детекции уровня белка в клетке). Как правило, в клетках РТК наблюдается обратное соотношение уровней экспрессии Bcl-2 и *Bax* [55, 56].

Как уже нами было сказано, изучение экспрессии маркеров апоптоза (в том числе белка *Bax*) дает ценную информацию об особенностях клинического течения различных новообразований человека, в т.ч. КРР [55, 57–61]. В научной литературе накапливаются данные о влиянии аномальной экспрессии маркеров апоптоза на клиническое течение и прогноз КРР [56, 62, 63], но сведения об экспрессии МБМ *Bax* по-прежнему немногочисленны [64–67].

Приводятся результаты исследований, свидетельствующие о том, что белок *Bax* может иметь значение как фактор, предсказывающий эффективность химиотерапии при метастатическом КРР [46].

В ряде работ, посвященных изучению прогностической значимости белка *Bax* [56, 62], усиление экспрессии данного маркера связывают с неблагоприятным прогнозом КРР. На основе многофакторного анализа авторы утверждают, что высокая экспрессия *Bax*, в дополнение к поздней стадии (Dukes' C), является независимым прогностическим параметром и, кроме того, маркером высокого риска местного рецидива для больных КРР [62].

С другой стороны, в отдельных работах отмечают, что фактором неблагоприятного прогноза для больных

КРР является низкая экспрессия белка *Bax* [68]. Кроме того, К. Schelwies и соавт. [68] считают, что для прогноза развития метастазов КРР в печени следует оценивать соотношение экспрессии *Bax* и белка-супрессора опухолевого роста p53.

Однако не все работы подтверждают прогностическое значение маркеров апоптоза (в том числе белка *Bax*) [55]. Так, I.K. Bukholm и J.M. Nesland провели ИГХ-исследование маркеров апоптоза в первичных аденокарциномах ($n = 93$) и не подтвердили самостоятельного прогностического значения ни одного из белков (в том числе *Bax*), а также их взаимосвязи с развитием метастазов [55].

Анализируя результаты всех вышеприведенных исследований, становится очевидно: несмотря на то что в последние годы накапливается все больше данных о нарушениях нормальной экспрессии *Bax* при КРР, влияние этого МБМ на прогноз заболевания изучено недостаточно, а многие вопросы, касающиеся его корреляции с клинико-морфологическими характеристиками опухоли, нуждаются в уточнении. Кроме того, имеются лишь единичные работы, анализирующие взаимосвязь маркеров апоптоза (в том числе белка *Bax*) с метастазированием КРР и факторами, влияющими на инвазивный потенциал опухолевых клеток.

Заключение

Среди большого количества молекулярно-биологических показателей, которые влияют на клиническое течение КРР, маркерам апоптоза (в частности, белку *Bax*) уделяется особое внимание. Белок *Bax* — один из наиболее изучаемых МБМ и привлекает

внимание исследователей многих специальностей как при изучении канцерогенеза, так и во взаимосвязи с прогнозом заболевания и ответом на терапию.

Несомненно, что вопрос о предиктивной роли и прогностической значимости белка Вах в опухолевых клетках у больных КРР требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Степанова Е.В. Клинические и экспериментальные аспекты изучения молекулярно-биологических маркеров при злокачественных новообразованиях. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008. 24 с. [Stepanova E.V. Clinical and experimental aspects of investigating molecular biomarkers in malignant neoplasms. Summary of thesis ... of doctor of medical sciences. Moscow, 2008. 24 p. (In Russ.)].
2. Копнин Б.П. Мишени действия онкогенов и опухолевых супрессоров: ключ к пониманию базовых механизмов канцерогенеза (обзор). Биохимия 2000;65:5–33. [Kopnin B.P. Targets of oncogenes and tumor suppressors: key for understanding basic mechanisms of carcinogenesis (review). Biokhimiya = Biochemistry 2000;65:5–33. (In Russ.)].
3. Копнин Б.П. Молекулярно-генетические изменения в злокачественных клетках. В кн.: Канцерогенез. Под ред. Д.Г. Заридзе. М.: Научный мир, 2000. С. 79–90. [Kopnin B.P. Molecular changes in malignant cells. In: Carcinogenesis. Ed. by D.G. Zaridze. Moscow: Nauchnyy mir, 2000. P. 79–90. (In Russ.)].
4. Fearnhead N.S., Wilding J.L., Bodmer W.F. Genetics of colorectal cancer: hereditary aspects and overview of colorectal tumorigenesis. Br Med Bull 2002;64:27–43. PMID: 12421723.
5. Fearon E.R., Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. Cell 1990;61(5):759–67. PMID: 2188735
6. Vogelstein B., Fearon E.R., Hamilton S.R. et al. Genetic alterations during colorectal tumor development. N Engl J Med 1988;319(9):525–32. PMID: 2841597. DOI: 10.1056/NEJM198809013190901.
7. Ahmed F.E. Development of novel diagnostic and prognostic molecular markers for sporadic colon cancer. Expert Rev Mol Diagn 2005;5(3):337–52. PMID: 15934812. DOI: 10.1586/14737159.5.3.337.
8. Ahmed F.E. Molecular markers that predict response to colon cancer therapy. Expert Rev Mol Diagn 2005;5(3):353–75. PMID: 15934813. DOI: 10.1586/14737159.5.3.353.
9. Arnold C. N., Blum H.E. Colon cancer: molecular markers. Dtsch Med Wochenschr 2005;130(14):880–2. PMID: 15800822. DOI: 10.1055/s-2005-865102.
10. Bianco A.R., Carlomagno C., De Laurentiis M. et al. Prognostic factors in human colorectal cancer. Tumori 1997;83(1 Suppl):S15–8. PMID: 9154061.
11. Houlston R.S. What we could do now: molecular pathology of colorectal cancer. Mol Pathol 2001;54:206–14.
12. Bendardaf R., Lamlum H., Pyrhönen S. Prognostic and predictive molecular markers in colorectal carcinoma. Anticancer Res 2004;24(4):2519–30. PMID: 15330208.
13. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей. Под ред. С.В. Петрова, Н.Т. Райхлина. Казань: Титул, 2004. 456 с. [Immunohistochemical analysis of tumors: a guideline. Ed. by S.V. Petrov, N.T. Raykhlin. Kazan: Titul, 2004. 456 p. (In Russ.)].
14. Имянитов Е.Н., Хансон К.П. Молекулярная онкология: клинические аспекты. СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2007. 211 с. [Imyanitov E.N., Khanson K.P. Molecular oncology: clinical aspects. Saint Petersburg: publishing house of Saint Petersburg Medical Academy of Postgraduate Education, 2007. 211 p. (In Russ.)].
15. Hanahan D., Weinberg R.A. The hallmarks of cancer. Cell 2000;100(1):57–70. PMID: 10647931.
16. Gasparini G., Pozza F., Harris A.L. et al. Evaluating the potential usefulness of new prognostic and predictive indicators in node negative breast cancer patients. J Natl Cancer Inst 1993;85(15):1206–19. PMID: 8331681.
17. Aldrighetti L., Castoldi R., Di Palo S. et al. Prognostic factors for long-term outcome of hepatic resection for colorectal liver metastases. Chir Ital 2005;57(5):555–70. PMID: 16241086.
18. Ambiru S., Miyazaki M., Isono T. et al. Hepatic resection for colorectal metastases: analysis of prognostic factors. Dis Colon Rectum 1999;42(5):632–9. PMID: 10344686.
19. Neal C.P., Garcea G., Doucas H. et al. Molecular prognostic markers in resectable colorectal liver metastases: a systematic review. Eur J Cancer 2006;42(12):1728–43. PMID: 16815701. DOI: 10.1016/j.ejca.2006.01.056.
20. Yamada H., Kondo S., Okushiba S. et al. Analysis of predictive factors for recurrence after hepatectomy for colorectal liver metastases. World J Surg 2001;25(9):1129–33. PMID: 11571947.
21. Пожариский К.М., Леенман Е.Е. Значение иммуногистохимических методов для определения характера лечения и прогноза опухолевых заболеваний. Архив патологии 2000;62(5):3–11. [Pozhariskiy K.M., Leenman E.E. Role of immunohistochemical assays in determining the treatment strategy and disease prognosis for cancer. Arkhiv patologii = Archives of Pathology 2000;62(5):3–11. (In Russ.)].
22. Bendardaf R., Lamlum H., Ristamäki R., Pyrhönen S. CD44 variant 6 expression predicts response to treatment in advanced colorectal cancer. Oncol Rep 2004;11(1):41–5. PMID: 14654900.
23. Cascinu S., Georgoulas V., Kerr D. et al. Colorectal cancer in the adjuvant setting: perspectives on treatment and the role of prognostic factors. Ann Oncol 2003;14 Suppl 2:25–9. PMID: 12810454.
24. Graziano F., Cascinu S. Prognostic molecular markers for planning adjuvant chemotherapy trials in Dukes' B colorectal cancer patients: how much evidence is enough? Ann Oncol 2003;14(7):1026–38. PMID: 12853343.
25. Немцова М.В., Пальцева Е.М., Баба-ян А.Ю. и др. Молекулярно-генетический анализ клональной внутриопухолевой гетерогенности в колоректальных карциномах. Молекулярная биология 2008;42(6):1040–7. [Nemtsova M.V., Paltseva E.M., Babayan A.Yu. et al. Molecular analysis of clonal intra-tumor heterogeneity in colorectal carcinomas. Molekulyarnaya biologiya = Molecular Biology 2008;42(6):1040–7. (In Russ.)].
26. A Multidisciplinary approach to the treatment of early colorectal cancer. Ed. by E. Chu. New York: CMPMedic, 2007. Pp. 70–71.
27. Perez R.O. Predicting response to neoadjuvant treatment for rectal cancer: a step toward individualized medicine. Dis Colon Rectum 2011;54(9):1057–8. DOI: 10.1097/DCR.0b013e31822182ce.
28. Sulzyc-Bielicka V., Domagala P., Majdanik E. et al. Nuclear thymidylate synthase expression in sporadic colorectal cancer depends on the site of the tumor. Virchows Arch 2009;454(6):695–702. DOI: 10.1007/s00428-009-0787-x.
29. Даренская А.Д. Первая линия лекарственной терапии метастатического колоректального рака. Новый режим лечения. Прогностическая значимость молекулярно-биологических маркеров. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2017. 34 с. [Darenskaya A.D. First-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer. New treatment regimen. Prognostic value of molecular biomarkers. Summary of thesis ... of candidate of medical sciences. Moscow, 2017. 34 p. (In Russ.)].

30. Делекторская В.В. Молекулярно-биологические маркеры метастазирования и прогноза при раке толстой кишки. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2007. 23 с. [Delektorskaya V.V. Molecular biomarkers of colon cancer metastasis and prognosis. Summary of thesis ... of doctor of medical sciences. Moscow, 2007. 23 p. (In Russ.)].
31. Лушников Е.Ф., Абросимов А.Ю. Гибель клетки (апоптоз). М.: Медицина, 2001. 192 с. [Lushnikov E.F., Abrosimov A.Yu. Cell death (apoptosis). Moscow: Meditsina, 2001. 192 p. (In Russ.)].
32. Клиническая биохимия: учебное пособие. Под ред. В.А. Ткачука. 3-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 264 с. [Clinical biochemistry: training manual. Ed. by V.A. Tkachuk. 3rd edn. Moscow: GEOTAR-Media, 2008. 264 p. (In Russ.)].
33. Аббасова С.Г., Кушлинский Н.Е., Липкий В.М., Трапезников Н.Н. Факты и перспективы изучения Fas-FasL-системы в норме и при патологии. Успехи современной биологии 2000;(3):303–18. [Abbasova S.G., Kushlinskiy N.E., Lipkiy V.M., Trapeznikov N.N. Exploring the Fas/FasL pathway in healthy individuals and patients with various disorders: facts and outlooks. *Uspekhii sovremennoy biologii* = *Advances in Biology* 2000;(3):303–18. (In Russ.)].
34. Фильченков А.А., Стойка Р.С. Апоптоз и рак. Киев: Морион, 1999. 184 с. [Filchenkov A.A., Stoyka R.S. Apoptosis and cancer. Kiev: Morion, 1999. 184 p. (In Russ.)].
35. Коган Е.А., Швец С.И., Коваленко В.Л. и др. Соотношение процессов пролиферации, апоптоза, ангиогенеза и метастазирования в различных гистогенетических типах рака легкого (иммуногистохимическое исследование). Архив патологии 2004;66(6):33–9. [Kogan E.A., Shvets S.I., Kovalenko V.L. et al. Balance between proliferation, apoptosis, angiogenesis, and metastasis in various histogenetic subtypes of lung cancer (immunohistochemical study). *Arkhiv patologii* = *Archives of Pathology* 2004;66(6):33–9. (In Russ.)].
36. Mori S., Ogata Y., Shirouzu K. et al. Biological features of sporadic colorectal carcinoma with high-frequency microsatellite instability: special reference to tumor proliferation and apoptosis. *Int J Clin Oncol* 2004;9(4):322–9. PMID: 15375710. DOI: 10.1007/s10147-004-0406-4.
37. Коган Е.А., Угрюмов Д.А. Соотношение процессов пролиферации и клеточной гибели в немелкоклеточном раке легкого с железистой дифференцировкой на разных стадиях опухолевой прогрессии. Архив патологии 2002;64(1):33–7. [Kogan E.A., Ugryumov D.A. Balance between proliferation and cell death in non-small cell lung cancer with glandular differentiation at different stages of tumor progression. *Arkhiv patologii* = *Archives of Pathology* 2002;64(1):33–7. (In Russ.)].
38. Noguchi T., Kikuchi R., Ono K. et al. Prognostic significance of p27/kip1 and apoptosis in patients with colorectal carcinoma. *Oncol Rep* 2003;10(4):827–31. PMID: 12792730.
39. Zhao D.P., Ding X.W., Peng J.P. et al. Prognostic significance of Bcl-2 and p53 expression in colorectal carcinoma. *J Zhejiang Univ Sci B* 2005;6(12):1163–9. PMID: 16358373. DOI: 10.1631/jzus.2005.B1163.
40. Hajra K.M., Liu J.R. Apoptosome dysfunction in human cancer. *Apoptosis* 2004;9(6):691–704. PMID: 15505412. DOI: 10.1023/B:APPT.0000045786.98031.1d.
41. Wei M.C., Zong W.X., Cheng E.H. et al. Proapoptotic BAX and BAK: a requisite gateway to mitochondrial dysfunction and death. *Science* 2001;292(5517):727–30. PMID: 11326099. DOI: 10.1126/science.1059108.
42. Cory S., Adams J.M. The Bcl2 family: regulators of the cellular life-or-death switch. *Nat Rev Cancer* 2002;2(9):647–56. PMID: 12209154. DOI: 10.1038/nrc883.
43. Kuwana T., Mackey M.R., Perkins G. et al. Bid, Bax, and lipids cooperate to form supramolecular openings in the outer mitochondrial membrane. *Cell* 2002;111(3):331–42. PMID: 12419244.
44. Oltvai Z.N., Millman C.L., Korsmeyer S.J. Bcl-2 heterodimers in vivo with a conserved homolog, Bax, that accelerates programmed cell death. *Cell* 1993;74(4):609–19. PMID: 8358790.
45. Rampino N., Yamamoto H., Ionov Y. et al. Somatic frameshift mutations in the BAX gene in colon cancers of the microsatellite mutator phenotype. *Science* 1997;275(5302):967–9. PMID: 9020077.
46. Zhang L., Yu J., Park B.H. et al. Role of BAX in the apoptotic response to anticancer agents. *Science* 2000;290(5493):989–92. PMID: 11062132.
47. Green D.R. Apoptotic pathways: paper wraps stone blunts scissors. *Cell* 2000;102(1):1–4. PMID: 10929706.
48. Loeffler M., Kroemer G. The mitochondrion in cell death control: certainties and incognita. *Exp Cell Res* 2000;256(1):19–26. PMID: 10739647. DOI: 10.1006/excr.2000.4833.
49. Van Loo G., Schotte P., van Gurp M. et al. Endonuclease G: a mitochondrial protein released in apoptosis and involved in caspase independent DNA degradation. *Cell Death Differ* 2001;8(12):1136–42. PMID: 11753562. DOI: 10.1038/sj.cdd.4400944.
50. Li P., Nijhawan D., Budihardjo I. et al. Cytochrome c and dATP-dependent formation of Apaf-1/caspase-9 complex initiates an apoptotic protease cascade. *Cell* 1997;91(4):479–89. PMID: 9390557.
51. Rodriguez J., Lazebnik J. Caspase-9 and APAF-1 form an active holoenzyme. *Genes Dev* 1999;13(24):3179–84. PMID: 10617566.
52. Skulachev V.P. Cytochrome c in the apoptotic and antioxidant cascades. *FEBS Lett* 1998;423(3):275–80. PMID: 9515723.
53. Green D.R., Amarante-Mendes G.P. The point of no return: mitochondria, caspases, and the commitment to cell death. *Results Probl Cell Differ* 1998;24:45–61. PMID: 9949831.
54. Bouillet P., Strasser A. BH3-only proteins – evolutionarily conserved pro-apoptotic Bcl-2 family members essential for initiating programmed cell death. *J Cell Sci* 2002;115(Pt 8):1567–74. PMID: 11950875.
55. Bukholm I.K., Nesland J.M. Protein expression of p53, p21 (WAF1/CIP1), Bcl-2, Bax, cyclin D1 and pRb in human colon carcinomas. *Virchows Arch* 2000;436(3):224–8. PMID: 10782880.
56. Paul-Samojedny M., Kokocińska D., Samojedny A. et al. Expression of cell survival/death genes: Bcl-2 and Bax at the rate of colon cancer prognosis. *Biochim Biophys Acta* 2005;1741(1–2):25–9. PMID: 10782880.
57. Кушлинский Н.Е., Ориновский М.Б., Гуревич Л.Е. и др. Экспрессия молекулярно-биологических маркеров (Ki-67, PCNA, Bcl-2, Bax, BclX, VEGF) в опухлях молочной железы. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 2004;137(2):206–10. [Kushlinskiy N.E., Orinovskiy M.B., Gurevich L.E. et al. Expression of molecular markers (Ki-67, PCNA, Bcl-2, BAX, BclX, VEGF) in breast tumors. *Bulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny* = *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2004;137(2):206–10. (In Russ.)].
58. Haitel A., Posch B., El-Baz M. et al. Bilharzial related, organ confined, muscle invasive bladder cancer: prognostic value of apoptosis markers, proliferation markers, p53, E-cadherin, epidermal growth factor receptor and c-erbB-2. *J Urol* 2001;165(5):1481–7. PMID: 11342901.
59. Magistrelli P., Coppola R., Tonini G. et al. Apoptotic index or a combination of Bax/Bcl-2 expression correlate with survival after resection of pancreatic adenocarcinoma. *J Cell Biochem* 2006;97(1):98–108. PMID: 16173075. DOI: 10.1002/jcb.20621.
60. Santini D., Tonini G., Vecchio F.M. et al. Prognostic value of Bax, Bcl-2, p53, and TUNEL staining in patients with radically resected ampullary carcinoma. *J Clin Pathol* 2005;58(2):159–65. PMID: 15677536. DOI: 10.1136/jcp.2004.018887.
61. Wolf H.K., Stöber C., Hohenfellner R., Leissner J. Prognostic value of p53, p21/WAF1, Bcl-2, Bax, Bak and Ki-67 immunoreactivity in pT1 G3 urothelial bladder carcinomas. *Tumour Biol* 2001;22(5):328–36. PMID: 11553864. DOI: 10.1159/000050635.
62. Giatromanolaki A., Sivridis E., Stathopoulos G.P. et al. Bax protein expression in colorectal cancer: association with p53, Bcl-2 and patterns of relapse.

- Anticancer Res 2001;21(1A):253–9. PMID: 11299743.
63. Mao J.D., Wu P., Xia X. et al. Correlation between expression of gastrin, somatostatin and cell apoptosis regulation gene *Bcl-2/Bax* in large intestine carcinoma. *World J Gastroenterol* 2005;11(5):721–5. PMID: 15655830.
 64. Барышников А.Ю., Кузнецов В.В., Степанова Е.В. и др. Экспрессия маркеров апоптоза (p53, Bcl-2, Bax) и их прогностическое значение при эпителиальных новообразованиях яичников ранних стадий. *Российский биотерапевтический журнал* 2011;(2):45–9. [Baryshnikov A.Yu., Kuznetsov V.V., Stepanova E.V. et al. Expression of apoptosis markers (p53, Bcl-2, Bax) and their prognostic value in early-stage ovarian epithelial cancer. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal* = Russian Biotherapeutic Journal 2011;(2):45–9. (In Russ.)].
 65. Булычева И.В., Соловьев Ю.Н., Кушлинский Н.Е. и др. Экспрессия молекулярных маркеров в опухоли и прогноз выживаемости при остеосаркоме. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2010;(8):202–7. [Bulycheva I.V., Solov'yev Yu.N., Kushlinskiy N.E. et al. Expression of molecular markers in tumor tissue and survival prognosis in patients with osteosarcoma. *Bulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny* = Bulletin of Experimental Biology and Medicine 2010;(8):202–7. (In Russ.)].
 66. Петров С.Б., Антонеева И.И. Маркеры апоптоза и пролиферации опухолевых клеток в динамике прогрессирования рака яичника. *Онкология* 2008;(2):234–7. [Petrov S.B., Antoneeva I.I. Markers of apoptosis and proliferation of tumor cells in the dynamics of ovarian cancer progression. *Onkologiya* = Oncology 2008;(2):234–7. (In Russ.)].
 67. Плосконос М.В., Николаев А.А. Экспрессия белков, контролирующих апоптоз, у больных раком предстательной железы. *Проблемы репродукции* 2013;(6):14–7. [Ploskonos M.B., Nikolaev A.A. Expression of apoptosis-controlling proteins in patients with prostate cancer. *Problemy reproduksii* = Russian Journal of Human Reproduction 2013;(6):14–7. (In Russ.)].
 68. Schelwies K., Sturm I., Grabowski P. et al. Analysis of p53/Bax in primary colorectal carcinoma: low Bax protein expression is a negative prognostic factor in UICC stage III tumors. *Int J Cancer* 2002;99(4):589–96. PMID: 11992551. DOI: 10.1002/ijc.10380.

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

Отдаленные результаты лечения пациентов с низколокализованным раком прямой кишки

А.А. Юдин, В.Т. Кохнюк, Г.И. Колядич

ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»;
Республика Беларусь, 223040 Минский район, агрогородок Лесной

Контакты: Антон Александрович Юдин anton_judin@mail.ru

Цель исследования — оценить влияние вида предоперационного лечения на частоту выполнения сфинктеросохраняющих операций (ССО) у больных низколокализованным раком прямой кишки.

Материалы и методы. Пациенты с низколокализованным (0–6 см от анокутанной линии) раком прямой кишки были рандомизированы в 3 группы: в 1-й контрольной операции выполнялась через 0–3 сут после окончания «короткой» лучевой терапии 5×5 Гр. Во 2-й контрольной группе после идентичной лучевой терапии интервал до операции составил 42 ± 3 дня. В основной группе в дополнение к схеме 2-й группы с 1-го дня лучевой терапии проводилось 2 курса монокимиотерапии капецитабином. Основным оцениваемым параметром была частота выполнения ССО. Оценивались также частота полного морфологического ответа, общая, скорректированная и бессобытийная 5-летняя выживаемость.

Результаты. В исследование было включено 129 пациентов: 46 в 1-ю контрольную группу, 43 во 2-ю контрольную группу, 40 в основную группу. Частота выполнения ССО в 1-й группе составила $41,3 \pm 7,3$ %, во 2-й и основной — $69,7 \pm 7,0$ и $77,5 \pm 6,6$ % соответственно. Полный гистологический ответ отмечен у 14,3 % пациентов во 2-й группе и у 15 % — в основной. Пятилетняя выживаемость для всех пациентов в исследовании составила $77,8 \pm 4,5$ %, скорректированная — $89,7 \pm 3,7$ %, бессобытийная — $90,1 \pm 2,9$ %, без достоверных различий в группах.

Выводы. Использование после проведения «короткой» лучевой терапии 5×5 Гр 6-недельного интервала перед операцией позволило увеличить количество ССО без ухудшения онкологических результатов.

Ключевые слова: низколокализованный рак прямой кишки, неoadъювантная лучевая терапия, хирургическое, комбинированное и комплексное лечение

Для цитирования: Юдин А.А., Кохнюк В.Т., Колядич Г.И. Отдаленные результаты лечения пациентов с низколокализованным раком прямой кишки. Онкологическая колопроктология 2019;9(1):26–33.

DOI: 10.17650/2220-3478-2019-9-1-26-33

Long-term treatment outcomes in patients with low rectal cancer

A.A. Yudin, V.T. Kokhnyuk, G.I. Kolyadich

N.N. Aleksandrov Republican Research and Practical Center for Oncology and Medical Radiology; Lesnoy Agrotown, Minsk District
223040, Republic of Belarus

Objective: to assess the effect of preoperative treatment option on the number of sphincter-preserving operations (SPO) in patients with low rectal cancer.

Materials and methods. The patients with low rectal cancer (0–6 cm from anocutaneous line) were randomized into 3 groups: in the 1st control group surgery was performed in 0–3 days after completion of short-course radiotherapy (5×5 Gy). Patients in the 2nd control group received identical radiotherapy but the interval before surgery was extended to 42 ± 3 days. Patients in the study group received treatment identical to 2nd control group with 2 additional courses of monochemotherapy with capecitabine, starting on the first day of radiotherapy. The primary endpoint was the number of SPO. Complete pathomorphologic response rate, overall survival, tumor-specific survival and event-free 5-year survival were also assessed as secondary endpoints.

Results. Data on 129 patients was analyzed: 46 in the 1st control group, 43 in the 2nd control group, 40 in the study group. The proportion of SPO was $41,3 \pm 7,3$ % in the 1st group, $69,7 \pm 7,0$ % and $77,5 \pm 6,6$ % in the 2nd group and study group, respectively. Complete histological response was achieved in 15 % of patients in study group, comparing to 14,3 % of patients in the 2nd group. Overall 5-year survival in this study was estimated to be $77,8 \pm 4,5$ %, tumor-specific survival — $89,7 \pm 3,7$ %, event-free survival — $90,1 \pm 2,9$ %, with no significant differences between groups.

Conclusion. Short-course radiotherapy (5×5 Gy) with 6-week interval before surgery resulted in increase of SPO rate with no affect on oncologic outcome.

Key words: low rectal cancer, neoadjuvant radiotherapy, surgical, combined and complex treatment

For citation: Yudin A.A., Kokhnyuk V.T., Kolyadich G.I. Long-term treatment outcomes in patients with low rectal cancer. Onkologicheskaya Koloproktologiya = Colorectal Oncology 2019;9(1):26–33.

Введение

В Республике Беларусь отмечается небольшой, но постоянный рост заболеваемости раком прямой кишки (РПК). Так, стандартизованный показатель в 2008 г. составил 11,1, а в 2016 г. — 12,3 случая на 100 тыс. населения. В большей степени — вдвое — увеличилось число пациентов, состоящих на диспансерном учете 5 лет и более: с 2865 человек в 2000 г. до 5725 — в 2016 г. [1].

Стандартное лечение в Беларуси в 2010–2015 гг. при распространенности рака cT3–4NxM0 предусматривало проведение предоперационной лучевой терапии (ЛТ) крупными фракциями 5×5 Гр с интервалом перед хирургическим лечением ≤ 72 ч [2]; при этом 5-летняя скорректированная выживаемость для I–II стадий в 2016 г. составляла 59,5 %, а для III стадии — 42,4 % [1].

Хирургическое лечение несет в себе риск окончательной колостомии, который тем выше, чем дистальнее локализация опухоли.

Сохранение функционального сфинктера заднего прохода является второй по важности после собственно продления безрецидивной выживаемости пациентов задачей комбинированного лечения РПК.

Целью настоящего исследования был выбор неoadъювантной схемы лечения РПК, позволяющей выполнить наибольшее количество сфинктеросохраняющих операций (ССО) без ухудшения онкологических результатов в сравнении со стандартным лечением.

Материалы и методы

В отделении онкологической колопроктологии ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» с 2010 по 2015 г. проведено одноцентровое проспективное рандомизированное исследование. В исследование включено 129 пациентов в возрасте 18–75 лет с аденокарциномой прямой кишки, нижний полюс которой локализовался менее чем в 6 см от границы перианальной кожи, с глубиной инвазии T2–3, без отдаленных метастазов и первично-множественных злокачественных заболеваний, при отсутствии анального недержания III–IV степени тяжести и с риском анестезиологического пособия I–III степени по классификации Американского общества анестезиологов (American Society of Anesthesiologists, ASA).

Рандомизацию осуществляли перед началом лечения в 3 группы: в 1-й контрольной группе пациенты получали предоперационную ЛТ крупными фракциями 5×5 Гр, за которой следовало хирургическое вмешательство через 0–3 сут. Во 2-й контрольной группе пациентам проводили идентичную ЛТ с интервалом до операции 42 ± 3 дня. В основной группе вместе с идентичной ЛТ с 1-го дня проводили химиотерапию (ХТ) капецитабином (1000 мг/м^2 поверхности тела 2 раза в сутки в течение 14 дней, 2 курса с интервалом

7 дней) с интервалом до операции после окончания ЛТ 42 ± 3 дня.

Применяли трех- или четырехпольную ЛТ в условиях конформного планирования с использованием тормозного рентгеновского облучения линейного ускорителя разовой очаговой дозой 5 Гр, суммарной — 25 Гр в течение 5 рабочих дней.

Все хирургические вмешательства были выполнены из лапаротомного доступа с соблюдением техники тотальной мезоректумэктомии. При возможности соблюдения дистального клиренса >1 см, отсутствии врастания опухоли в наружный сфинктер или леваторы заднего прохода по данным трансректального ультразвукового исследования (при предполагаемой глубине инвазии T2) или магнитно-резонансной томографии (при предполагаемой глубине инвазии T3–4) выполняли ССО. При возможности трансабдоминального отсечения и прошивания культи прямой кишки аппаратом линейного шва с соблюдением клиренса >1 см предпочтение отдавали формированию механического колоректального анастомоза аппаратом циркулярного шва. В прочих случаях с целью сохранения дистального клиренса выполняли брюшно-анальную резекцию прямой кишки с частичной или полной интерсфинктерной резекцией.

Большинство ССО выполнены с превентивной стомой.

Брюшно-промежностную экстирпацию прямой кишки проводили в случае невозможности выполнения ССО с соблюдением описанных выше онкологических критериев. Методику экстраlevatorной экстирпации не применяли. Тактика ведения промежностной раны специально оговорена не была: применяли как частичное тампонирующее, так и глухой шов раны. Как осложнение расценивали нагноение или отсутствие заживления раны в течение >3 мес. Дренирование полости таза осуществляли систематически после всех типов вмешательств.

Послеоперационные осложнения оценивали по классификации Clavien–Dindo [3]. Морфологическое исследование проводили согласно критериям, предложенным Quirke [4–6]. Посттерапевтические изменения в тканях опухоли оценивали по шкале RCRG [7].

Статистическую обработку проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics 21.0. Проверку на нормальность распределения количественных данных выполняли с использованием одновыборочного критерия Колмогорова–Смирнова.

Результаты

Анализу подвергли данные о 129 пациентах, окончивших лечение согласно протоколу. Группы были сопоставимы по возрастному и половому составу. В исследование было включено 47 ($36,4 \pm 4,2$ %) женщин и 82 ($63,6 \pm 4,2$ %) мужчины, что соответствует статистическому

Таблица 1. Распределение пациентов в группах по стадиям заболевания, n (%)

Table 1. Distribution of patients according to their disease stage, n (%)

Стадия заболевания по классификации TNM TNM stage	Группы Groups		
	1-я группа контроля (n = 46) 1 st control group (n = 46)	2-я группа контроля (n = 43) 2 nd control group (n = 43)	Основная (n = 40) Experimental group (n = 40)
cT2N0	8 (17,4)	6 (14,0)	2 (5,0)
cT2N ⁺	1 (2,2)	1 (2,3)	—
cT3N0	21 (45,7)	22 (51,2)	15 (37,5)
cT3N ⁺	12 (26,0)	13 (30,2)	21 (52,5)
cT4N0	1 (2,2)	—	2 (5,0)
cT4N ⁺	3 (6,5)	1 (2,3)	—

распределению для данной локализации рака; средний возраст пациентов составил $58,00 \pm 0,83$ года.

Распределение пациентов по стадиям заболевания приведено в табл. 1.

Все пациенты в исследовании получили запланированный объем ХТ–ЛТ, и хирургическое лечение выполнено в указанные сроки; лишь 1 пациентка из основной группы получила только 1 курс капецитабина в связи с постлучевым ректитом, расцененным как осложнение III степени тяжести.

Основные характеристики хирургических вмешательств приведены в табл. 2.

Частота ССО в основной группе ($77,5 \pm 6,6$ %) была статистически значимо выше, чем в 1-й контрольной ($41,3 \pm 7,25$ %), $p < 0,001$. Статистической разницы между частотой ССО в основной и 2-й контрольной группах ($69,7 \pm 7,0$ %) не отмечено, $p = 0,51$.

Послеоперационной летальности не было.

Послеоперационные осложнения возникли у 35 (27 %) из 129 пациентов, у 29 из них — осложнения

Таблица 2. Основные характеристики хирургических вмешательств в группах

Table 2. Main characteristics of surgeries in the groups

Параметр Parameter	Группы Groups		
	1-я группа контроля (n = 46) 1 st control group (n = 46)	2-я группа контроля (n = 43) 2 nd control group (n = 43)	Основная (n = 40) Experimental group (n = 40)
Брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки, n (%) Abdominoperineal rectal extirpation, n (%)	27 (58,7)	13 (30,2)	9 (22,5)
Брюшно-анальная резекция прямой кишки с частичной или полной интерсфинктерной резекцией, n (%) Abdominoanal rectal resection with partial or complete intersphincteric resection, n (%)	16 (34,8)	24 (55,8)	26 (65,0)
Чрезбрюшная резекция, n (%) Transabdominal rectal resection, n (%)	3 (6,5)	6 (14,0)	5 (12,5)
Доля сфинктеросохраняющих операций, % Proportion of sphincter-sparing surgeries, %	$41,3 \pm 7,3$	$69,7 \pm 7,0$	$77,5 \pm 6,6$
Длительность операции (медиана $\pm$ стандартное отклонение), мин Duration of surgery (median $\pm$ standard deviation), min	195,4 (190,0 $\pm$ 42,1)	202,1 (187,5 $\pm$ 54,7)	203,6 (200,0 $\pm$ 34,2)
Среднее расстояние от перианальной кожи до опухоли, см Mean distance from the perianal skin to the tumor, cm	4,14	4,23	4,27

Таблица 3. Патоморфологические характеристики операционных препаратов

Table 3. Pathomorphological characteristics of surgical specimens

Параметр морфологического исследования Morphological parameter	Группы Groups		
	1-я группа контроля 1 st control group	2-я группа контроля 2 nd control group	Основная Experimental group
Количество морфологических исследований с указанием латерального края отсечения, <i>n</i> Number of morphological examinations with the assessment of lateral resection margin, <i>n</i>	42	42	40
Циркулярная граница резекции ≤1 мм, <i>n</i> (%) Circumferential resection margin ≤ 1 mm, <i>n</i> (%)	7 (16,6)	1 (2,4)	8 (20,0)
ypT0N0 (pCR), <i>n</i> (%)	—	6 (14,3)	6 (15,0)
Среднее количество исследованных лимфатических узлов в препарате, <i>n</i> Mean number of lymph nodes tested, <i>n</i>	12,4	11,6	11,9
ypTxN ⁺ (III стадия), <i>n</i> (%) ypTxN ⁺ (stage III), <i>n</i> (%)	16 (38,0)	17 (40,5)	10 (25,0)

I–II степени по классификации Clavien–Dindo. Повторные операции выполнены 6 пациентам: 1 случай — по поводу спаечной кишечной непроходимости, 1 — эпицистостомия при резистентной атонии мочевого пузыря, у 2 пациентов — остановка кровотечения после извлечения тампонов из промежностной раны, у 1 — остановка кровотечения из язвы двенадцатиперстной кишки и у 1 пациентки — ректовагинальный свищ, который потребовал пластики в отдаленном периоде. Частота несостоятельности анастомоза после ССО в исследовании составила 10 % [8].

Патоморфологические характеристики операционных препаратов в группах приведены в табл. 3.

Статистически значимой разницы между частотой развития полного гистологического ответа во 2-й контрольной и основной группах нет.

Практически всегда при выполнении ССО (80 пациентов) формировалась превентивная трансверзостомы (в 71 случае), в 4 случаях была сформирована превентивная илеостомы, у 5 пациентов превентивная стома не формировалась. Илеостомы ликвидированы у всех пациентов, закрытие превентивной трансверзостомы в сроки >3 мес не выполнено по разным причинам, в том числе из-за отказа пациента, у 9 (12,7 %) пациентов (у 1 — из 1-й группы, у 4 — из 2-й группы и у 4 — из основной).

Перед операцией среднее значение оцененной по шкале функции анальной континенции (модифицированная 16-балльная шкала Wexner) у 80 пациентов, которым были выполнены ССО, составило $1,4 \pm 0,2$ балла, а через 6 мес после операции (через 2–4 мес после закрытия превентивной кишечной стомы) — $10,6 \pm 0,7$ балла. Это свидетельствует о значительном ухудшении функции анальной континенции у пациентов, перенесших ССО в рамках

комбинированного и комплексного лечения низколокализованного РПК [9].

Медиана наблюдения пациентов в исследовании составила 46 мес.

Отмечено только 2 ($1,6 \pm 0,9$ %) случая развития местного рецидива — у пациентов 1-й и 2-й контрольных групп.

От основного заболевания умерли 13 ($10,1 \pm 2,7$ %) пациентов, от прочих заболеваний — 10 ($7,8 \pm 2,4$ %). На момент контроля под наблюдением остаются 11 ($8,5 \pm 2,5$ %) пациентов с местным или метастатическим рецидивом заболевания. В связи с низкой частотой изолированного местного рецидива отдаленные результаты представлены как бессобытийная выживаемость, где за событие приняты местный рецидив, появление отдаленных метастазов или смерть от основного заболевания.

Скорректированная 5-летняя выживаемость, вычисленная методом Каплана–Мейера для всех пациентов в исследовании, составила $77,8 \pm 4,5$ %, скорректированная — $89,7 \pm 3,7$ %, бессобытийная — $90,1 \pm 2,9$ %.

Выживаемость в группах рандомизации приведена на рис. 1.

Статистической разницы в выживаемости между группами не достигнуто.

Отдельно прослежена выживаемость в подгруппе пациентов с полным гистологическим ответом (ypT0N0/pCR) в сравнении с подгруппой, где стадия заболевания, установленная перед началом лечения, совпадает с гистологическим заключением (отсутствует патоморфоз) (рис. 2).

Отдельно прослежены отдаленные результаты для подгруппы пациентов с инвазией латерального края отсечения (ЛКО) (≤ 1 мм), данные указаны в табл. 4 в сравнении с выживаемостью пациентов с ЛКО >1 мм.

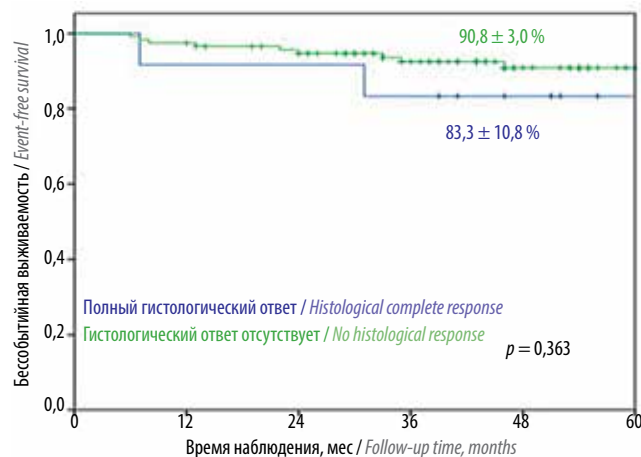
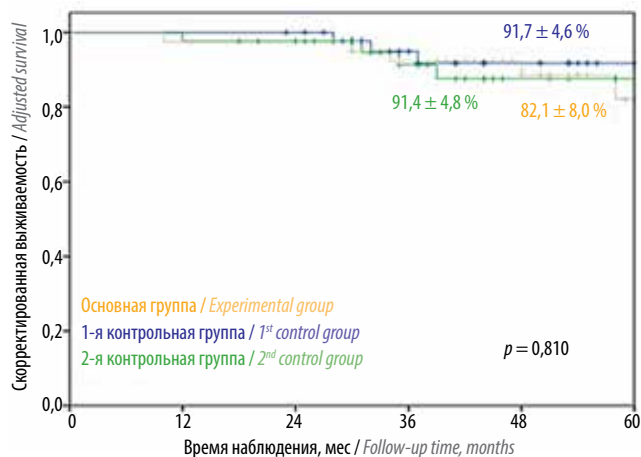
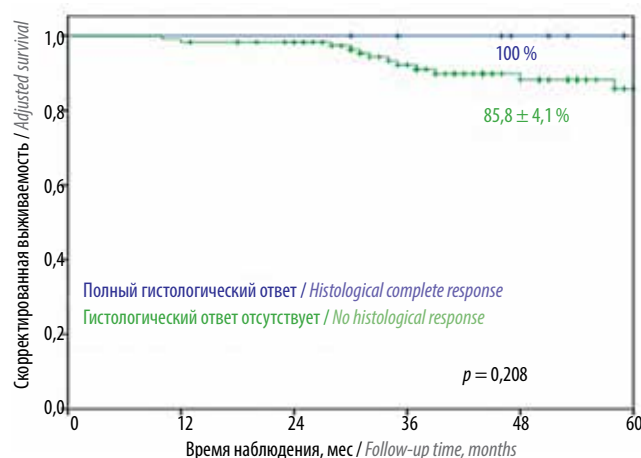
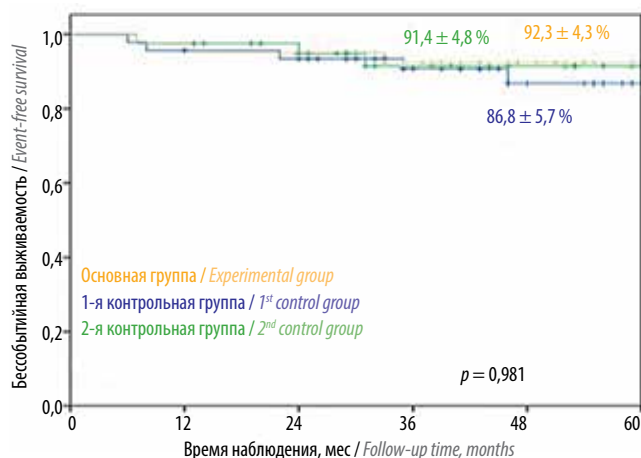
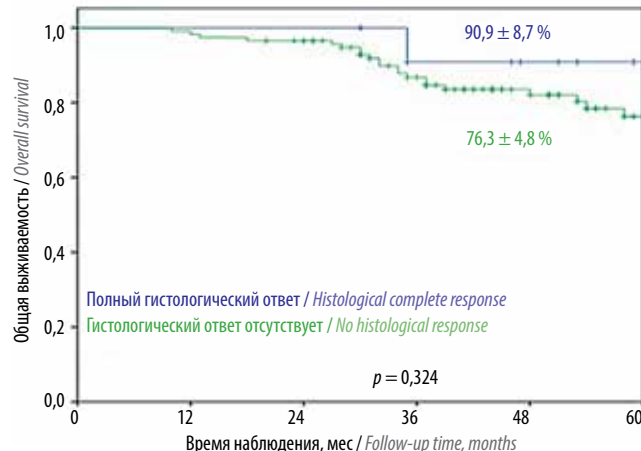
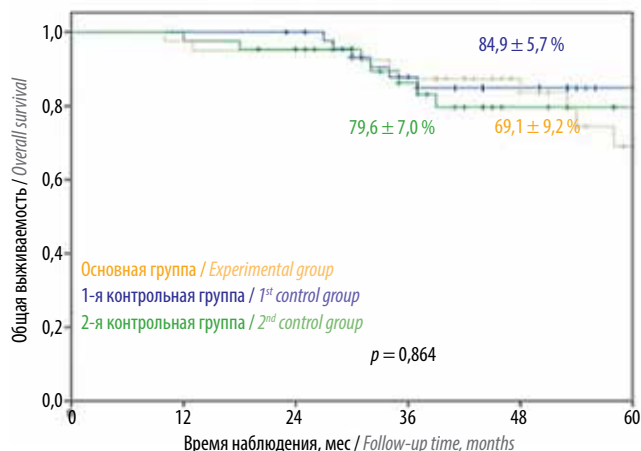


Рис. 1. Выживаемость в группах рандомизации

Fig. 1. Survival in randomization groups

В исследовании наблюдается тенденция к ухудшению онкологических результатов в подгруппе с инвазией ЛКО, однако без статически значимых различий с подгруппой с ЛКО >1 мм.

Пациенты в подгруппе после экстирпации прямой кишки в сравнении с подгруппой после ССО имели худшую 5-летнюю скорректированную выживаемость: $77,9 \pm 6,6$ % против $92,6 \pm 4,2$ %, $p = 0,009$.

Рис. 2. Зависимость выживаемости от патоморфоза опухоли

Fig. 2. Correlation between survival and tumor pathomorphosis

Выживаемость в подгруппах с экстирпацией и ССО приведена на рис. 3.

Следует отметить, что по определению экстирпации выполняли пациентам с большей степенью распространенности остаточной опухоли после проведения ХТ—ЛТ: в подгруппе с экстирпациями при послеоперационном стадировании 0 и I стадии (ypT0N0, ypT1–2N0) отмечены у 28,6 % пациентов, а в подгруппе ССО — у 48,8 %.

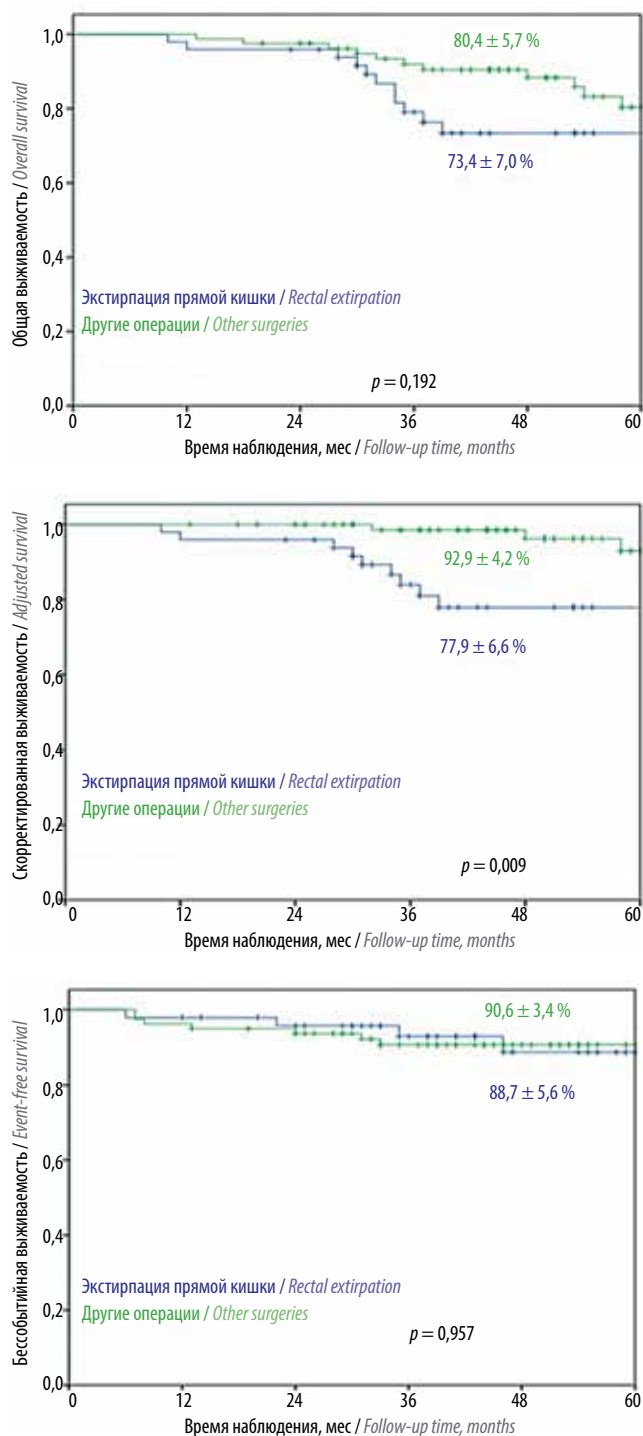


Рис. 3. Выживаемость в подгруппах в зависимости от типа операции
Fig. 3. Survival in subgroups depending on the type of surgery

Обсуждение и выводы

Локализация РПК в нижеампулярном отделе остается наиболее проблемной для лечения с частотой развития местного рецидива 15 % в течение 5 лет, в то время как для среднеампулярного рака этот показатель равен 13 %, а для вышеампулярного — 5 %, $p = 0,014$. Это верно и для 5-летней общей выживаемости, которая составляет 59 % для низкоампулярно-

го РПК, 62 % — для среднеампулярного и 69 % — для вышеампулярного, $p < 0,001$ [10].

В нашем исследовании в целом 5-летняя общая выживаемость составила $77,8 \pm 4,5$ %, скорректированная — $89,7 \pm 3,7$ %, бессобытийная — $90,1 \pm 2,9$ %. Для исследования в целом отмечена низкая частота развития изолированного местного рецидива: $1,6 \pm 0,9$ %. Статистическая значимая разница 5-летней выживаемости между группами не достигнута.

Предоперационная неоадьювантная ЛТ в режиме обычного фракционирования ($25 \times 1,8-2,0$ Гр) в сочетании с производными 5-фторурацила в настоящее время используется в качестве рутинной схемы в лечении РПК II–III стадии. Недостатком ее является длительное время собственно терапии — 1,0–1,5 мес, после чего следуют 1,5–2,0 мес интервала до операции. Альтернативой выступает «короткая» ЛТ (5×5 Гр) в тех странах, где традиционно сохраняют приверженность такой схеме или в случаях, когда без ущерба для результата возможно сократить время проведения предоперационной терапии. Преимущества в онкологических результатах лечения одной схемы перед другой доказано не было [11, 12].

Очевидный недостаток классической «короткой» схемы ЛТ — отсутствие достаточного промежутка времени для реализации эффекта от ЛТ. В связи с этим собственно продолжительность интервала между окончанием ЛТ и хирургическим лечением является интересным объектом исследования. Так, по результатам работы GRECCAR-6 увеличение интервала с 7 до 11 нед незначительно увеличивало количество полных гистологических ответов pCR: 15 % против 17,4 %, $p = 0,59$, однако статистически значимо увеличивало частоту послеоперационных осложнений: 32 % против 44,7 %, $p = 0,04$ [13].

Добавление оксалиплатина к стандартной «длинной» схеме ($45-50$ Гр + 5-фторурацил) увеличивает количество токсических реакций без улучшения онкологических результатов. Только в 1 исследовании (CAO/ARO/AIO-04) отмечено статистически значимое увеличение количества полных гистологических ответов [14–16].

Совершенствование хирургической техники и ЛТ привело к тому, что попытки оптимизировать существующие схемы лечения не приводят к статистически значимому изменению выживаемости или частоты развития местного рецидива. Это вынуждает принимать другие конечные точки для оценки эффективности лечения, менее отдаленные во времени, такие как частота полного клинического/гистологического ответа или частота выполнения ССО.

В нашем исследовании добавление 2 курсов ХТ капецитабином к «короткой» схеме ЛТ с продленным до 6 нед интервалом перед операцией не увеличило вероятность развития pCR (14,3 % против 15 %), однако повысило вероятность выполнения ССО с $69,7 \pm 7,0$

Таблица 4. Выживаемость в подгруппах с инвазией латерального края отсечения и без нее, %

Table 4. Survival in subgroups with or without invasion in the lateral resection margin, %

Пятилетняя выживаемость Five-year survival	Латеральный край отсечения ≤1 мм Lateral resection margin ≤1 mm	Латеральный край отсечения >1 мм Lateral resection margin >1 mm
Общая Overall	83,0 ± 9,0	76,0 ± 5,5
Скорректированная Adjusted	83,0 ± 9,0	86,5 ± 4,5
Бессобытийная Event-free	85,0 ± 10,2	91,9 ± 3,0

до 77,5 ± 6,6 %, правда, без статистической значимости, $p = 0,51$.

Полный гистологический ответ (ypT0N0/pCR) является важным прогностическим фактором и промежуточной конечной точкой во многих исследованиях, посвященных неoadъювантному лечению. Так, известный метаанализ продемонстрировал увеличение 5-летней безрецидивной выживаемости у пациентов с pCR после радикального лечения с 65,6 до 83,3 %, $p < 0,0001$ [17].

В нашем исследовании в подгруппе с полным гистологическим ответом отмечена 100 % 5-летняя скорректированная выживаемость, однако ввиду малого числа наблюдений (12 пациентов) статистической значимости с подгруппами без pCR не достигнуто.

Поражение циркулярной границы резекции является важнейшим критерием качества тотальной мезоректумэктомии и фактором прогноза как роста риска местного рецидива (отношение рисков 6,3 против 2,0; $p = 0,05$) и развития отдаленных метастазов (отношение рисков 2,8; 95 % доверительный интервал 1,9–4,3), так и общей выживаемости (отношение рисков 1,7; 95 % доверительный интервал 1,3–2,3) [18].

Статистически значимого ухудшения онкологического прогноза в подгруппе с ЛКО ≤1 мм в нашем исследовании не выявлено, что может быть связано как с малой выборкой, так и с уменьшением негативного эффекта после проведения ХТ–ЛТ.

Наше исследование по характеру формирования групп и проводимому лечению наиболее близко к исследованию Stockholm III, до которого целесообразность использования интервала после «короткой» ЛТ не изучалась. В нем с хорошим уровнем доказательности продемонстрировано увеличение частоты pCR с 1,7 до 11,8 % ($p = 0,001$) с увеличением интервала после ЛТ 5 × 5 Гр с 1 до 4–8 нед без эффекта на частоту развития местного рецидива через 5 лет (2,1 % против 2,8 %) или безрецидивную выживаемость (65 % против 68 %) [19, 20].

В нашем исследовании в 1-й контрольной группе развития pCR не отмечено вовсе; с увеличением постлучевого интервала с 3 до 42 дней частота развития pCR возросла во 2-й контрольной группе до 14,3 %.

Выполнение интерсфинктерной резекции согласно онкологическим канонам не ухудшает отдаленные результаты: 5-летняя безметастатическая выживаемость составила 69 и 63 % ($p = 0,714$) в сравнении с экстирпацией, 5-летняя выживаемость без местного рецидива – 83 и 80 % ($p = 0,364$) [21].

В нашем исследовании пациенты в подгруппе после ССО имели достоверно лучшую 5-летнюю скорректированную выживаемость по сравнению с подгруппой после экстирпации: 92,6 ± 4,2 % против 77,9 ± 6,6 %, $p = 0,009$.

Важна оговорка, что при прочих равных условиях в подгруппе с экстирпацией распространенность опухоли, оцененная после ХТ–ЛТ, была больше, чем в подгруппе с ССО.

По данным литературы, функциональные результаты после интерсфинктерных резекций хуже, чем при формировании колоанального анастомоза: 10,8 балла по шкале Wexner против 6,9 балла ($p < 0,001$), с большей нуждаемостью в приеме антидиарейных препаратов (60 % против 35 %, $p = 0,04$) [22].

Однако по результатам анкетирования в нашем исследовании функция анальной континенции значительно ухудшалась у всех пациентов через 6 мес после выполнения ССО (10,6 балла против 1,4 балла), однако разница в оценке после выполнения интерсфинктерных резекций и «низких» чрезбрюшных резекций совсем незначительна: 10,9 ± 0,8 балла против 10,6 ± 1,6 балла.

Использование 6-недельного интервала после ЛТ 5 × 5 Гр в сочетании с ХТ капецитабином в сравнении с группой стандартного лечения позволило увеличить количество ССО: 77,5 ± 6,6 % против 41,3 ± 7,25 %, $p < 0,001$.

Пациенты в подгруппе после экстирпации прямой кишки в сравнении с подгруппой после ССО имели худшую 5-летнюю скорректированную выживаемость.

Частота развития полного гистологического ответа после ЛТ 5 × 5 Гр с интервалом 6 нед достигает 14,3 %, в сочетании с капецитабином – 15 %. Пациенты с полным гистологическим ответом формируют подгруппу благоприятного онкологического прогноза со 100 % 5-летней скорректированной выживаемостью.

Статистически значимой разницы в 5-летней выживаемости в группах не выявлено.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Океанов А.Е., Моисеев П.И., Левин Л.Ф., Евмененко А.А. Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь (2007–2017). Под ред. О.Г. Суконко. Минск: РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, 2017. 286 с. [Okeanov A.E., Moiseev P.I., Levin L.F., Evmenenko A.A. Cancer statistics in the Republic of Belarus (2007–2017). Ed. by O.G. Sukonko. Minsk: N.N. Alexandrov National Cancer Centre, 2017. 286 p. (In Russ.)].
- Аверкин Ю.И. Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований. Под ред. О.Г. Суконко, С.А. Красного. Минск, 2012. 506 с. [Averkin Yu.I. Algorithms of diagnosis and treatment of malignant tumors. Ed. by O.G. Sukonko, S.A. Krasnyy. Minsk, 2012. 506 p. (In Russ.)].
- Clavien P.A., Barkun J., de Oliveira M.L. et al. The Clavien–Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg* 2009;250(2):187–96. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2.
- Quirke P., Durdey P., Dixon M.F., Williams N.S. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision. *Lancet* 1986;2(8514):996–9. PMID: 2430152.
- Quirke P., Dixon M.F. The prediction of local recurrence in rectal adenocarcinoma by histopathological examination. *Int J Colorectal Dis* 1988;3(2):127–31. PMID: 3045231.
- Quirke P., Steele R., Monson J. et al. Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: A prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG CO16 randomised clinical trial. *Lancet* 2009;373(9666):821–8. PMID: 19269520. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60485-2.
- Bateman A.C., Jaynes E., Bateman A. Rectal cancer staging post neoadjuvant therapy – how should the changes be assessed? *Histopathology* 2009;54(6):713–21. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2009.03292.x.
- Юдин А.А., Кохнюк В.Т., Колядич Г.И. Непосредственные результаты комбинированного и комплексного лечения пациентов с низколокализованным раком прямой кишки. Онкологическая колопроктология 2015;5:38–42. [Yudin A.A., Kokhnyuk V.T., Kolyadich G.I. Short-term results of combination and comprehensive treatment for low rectal cancer. *Onkologicheskaya koloproktologiya* = *Colorectal Oncology* 2015;5:38–42. (In Russ.)].
- Jorge J.M., Wexner S.D. Etiology and management of fecal incontinence. *Dis Colon Rectum* 1993;36(1):77–97. PMID: 8416784.
- Wibe A., Syse A., Andersen E. et al. Oncological outcomes after total mesorectal excision for cure for cancer of the lower rectum: anterior vs. abdominoperineal resection. *Dis Colon Rectum* 2004;47(1):48–58. PMID: 14719151. DOI: 10.1007/s10350-003-0012-y.
- Bujko K., Nowacki M.P., Nasierowska-Guttmeier A. et al. Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy vs. conventionally fractionated radiochemotherapy. *Radiother Oncol* 2004;72(1):15–24. PMID: 15236870. DOI: 10.1016/j.radonc.2003.12.006.
- 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. DOI: 10.1200/JCO.2012.42.9597.
- Lefevre J.H., Mineur L., Kotti S. et al. Effect of Interval (7 or 11 weeks) Between Neoadjuvant Radiochemotherapy and Surgery on Complete Pathologic Response in Rectal Cancer: A Multicenter, Randomized, Controlled Trial (GRECCAR-6). *J Clin Oncol* 2016;34(31):3773–80. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.6049.
- O'Connell M.J., Colangelo L.H., Beart R.W. et al. Capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment of rectal cancer: surgical end points from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project trial R-04. *J Clin Oncol* 2014;32(18):1927–34. DOI: 10.1200/JCO.2013.53.7753.
- Gérard J.P., Azria D., Gourgou-Bourgade S. et al. Clinical outcome of the ACCORD 12/0405 PRODIGE 2 randomized trial in rectal cancer. *J Clin Oncol* 2012;30(36):4558–65. DOI: 10.1200/JCO.2012.42.8771.
- Aschele C., Cionini L., Lonardi S. et al. Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: pathologic results of the STAR-01 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29(20):2773–80. DOI: 10.1200/JCO.2010.34.4911.
- Maas M., Nelemans P.J., Valentini V. et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2010;11(9):835–44. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70172-8.
- Nagtegaal I.D., Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *J Clin Oncol* 2008;26(2):303–12. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.7027.
- Erlandsson J., Holm T., Pettersson D. et al. Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2017;18(3):336–46. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30086-4.
- Pettersson D., Lörinc E., Holm T. et al. Tumour regression in the randomized Stockholm III Trial of radiotherapy regimens for rectal cancer. *Br J Surg* 2015;102(8):972–8. DOI: 10.1002/bjs.9811.
- Saito N., Sugito M., Ito M. et al. Oncologic outcome of intersphincteric resection for very low rectal cancer. *World J Surg* 2009;33(8):1750–6. DOI: 10.1007/s00268-009-0079-2.
- Bretagnol F., Rullier E., Laurent C. et al. Comparison of functional results and quality of life between intersphincteric resection and conventional coloanal anastomosis for low rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2004;47(6):832–8. PMID: 15108027. DOI: 10.1007/s10350-004-0523-1.

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

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

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

Статья поступила: 24.12.2018. **Принята к публикации:** 31.01.2019.
Article received: 24.12.2018. **Accepted for publication:** 31.01.2019.

Липографтинг и стромально-васкулярная фракция жировой ткани в лечении пациенток с постлучевыми ректовагинальными свищами

Ж.И. Терюшкова¹, В.С. Васильев², А.В. Важенин³, С.А. Васильев³, И.И. Еремин²

¹МАУЗ ОЗП «Городская клиническая больница № 8»; Россия, 454071 Челябинск, ул. Горького, 28;

²IM Clinic; Республика Сербия, 11080 Белград, ул. Угриновачка, 16а;

³ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 454092 Челябинск, ул. Воровского, 64

Контакты: Жанна Ивановна Терюшкова danil-porov97@mail.ru

Цель исследования — проанализировать результаты первого практического опыта применения разработанного нами способа лечения постлучевых ректовагинальных свищей с использованием продуктов на основе аутологичной жировой ткани, полученной путем аспирационной липосакции.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ проспективно собранной базы данных пациенток. В анализ были включены 24 пациентки с ректовагинальными свищами, возникшими как осложнение химиолучевой терапии по поводу злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы. Всем больным до начала лечения выполнялось формирование колостомы. Пациенткам по усмотрению лечащего врача проводили от 1 до 5 инъекций (среднее число инъекций — 3) аутологичных регенеративных клеток жировой ткани. Основное показание к процедуре — наличие свища, диагностированного не ранее чем через 6 мес после последнего курса лучевой терапии. Основным оцениваемым параметром был срок заживления свища, дополнительно оценивали данные эластографии, осложнения.

Результаты. Медиана суммарной очаговой дозы проведенной ранее лучевой терапии составила 60 Гр, медиана времени после завершения курса лучевой терапии — 15 мес. До инъекций аутологичных регенеративных клеток жировой ткани средний диаметр свища составлял $2,50 \pm 0,46$ см, через 3 мес — $1,35 \pm 0,47$ см, а через 6 мес — $1,12 \pm 0,47$ см. Полная эпителизация дефекта наблюдалась у всех пациенток. Рецидивы свища отсутствовали.

Выводы. В данном исследовании продемонстрирована эффективность лечения постлучевых ректовагинальных свищей с использованием продуктов на основе аутологичной жировой ткани, полученной путем аспирационной липосакции. Об этом свидетельствует полное закрытие свищей и восстановление непрерывности кишечника во всех случаях.

Ключевые слова: липографтинг, стромально-васкулярная фракция, постлучевые осложнения, ректовагинальный свищ, колостома, аутологичные регенеративные клетки, жировая ткань

Для цитирования: Терюшкова Ж.И., Васильев В.С., Важенин А.В. и др. Липографтинг и стромально-васкулярная фракция жировой ткани в лечении пациенток с постлучевыми ректовагинальными свищами. Онкологическая колопроктология 2019;9(1):34–41.

DOI: 10.17650/2220-3478-2019-9-1-34-41

Lipografting and stromal vascular fractions of adipose tissue in the treatment of patients with radiation-induced rectovaginal fistulas

Zh.I. Teryushkova¹, V.S. Vasilyev², A.V. Vazhenin³, S.A. Vasilyev³, I.I. Eremin²

¹City Clinical Hospital No. 8, 28 Gorkogo St., 454071 Chelyabinsk, Russia;

²IM Clinic; 16a Ugrinovachka St., Belgrade 11080, Republic Of Serbia;

³South Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia; 64 Vorovskogo St., Chelyabinsk 454092, Russia

Objective: to analyze the efficacy of a newly developed method for the treatment of radiation-induced rectovaginal fistulas using autologous adipose tissue obtained by aspiration liposuction.

Materials and methods. This retrospective study included 24 patients with radiation-induced rectovaginal fistulas that arose after chemoradiotherapy for malignant tumors of the female reproductive system. All patients underwent colostomy before treatment initiation. Study participants received 1 to 5 injections (mean number 3) of autologous adipose-derived regenerative cells. The main indication for the procedure was the presence of a fistula, diagnosed at least 6 months after the last course of radiation therapy. We evaluated time to fistula healing, results of elastometry, and presence of complications.

Results. The mean total dose received by patients during their radiotherapy was 60 Gy; median time to initiation of fistula treatment was 15 months. Before the injection of adipose-derived regenerative cells, the mean fistula diameter was 2.50 ± 0.46 cm, whereas after 3 months, it reduced to 1.35 ± 0.47 cm and after 6 months, it was 1.12 ± 0.47 cm. All patients had complete epithelialization of the defect. No cases of fistula recurrence were registered.

Conclusion. We demonstrated high efficacy of a new reconstructive method for radiation-induced rectovaginal fistulas with autologous adipose tissue obtained by aspiration liposuction. Its effectiveness is confirmed by complete fistula closure and restoration of intestinal continuity in all study participants.

Key words: *lipografting, stromal vascular fraction, radiation-induced complications, rectovaginal fistula, colostomy, autologous regenerative cells, adipose tissue*

For citation: Teryushkova Z.I., Vasilyev V.S., Vazhenin A.V. et al. Lipografting and stromal vascular fractions of adipose tissue in the treatment of patients with radiation-induced rectovaginal fistulas. *Onkologicheskaya Koloproktologiya = Colorectal Oncology* 2019;9(1):34–41.

Введение

Лучевая терапия может иметь осложнения и побочные эффекты. В частности, как осложнение лучевой терапии можно рассматривать случаи постлучевого повреждения прямой кишки. Была проанализирована частота встречаемости основных постлучевых повреждений, и наиболее частым тяжелым отсроченным осложнением лучевой терапии на органы малого таза со стороны прямой кишки явился ректовагинальный свищ.

Как показывает практика, результаты лечения пациенток с ректовагинальными свищами во многом определяются результатами диагностики. Первостепенное значение отводится таким параметрам, как протяженность и размер свищевого отверстия, наличие полостей, экссудата, в том числе гнойного, уплотнений и плотных инфильтратов, рубцовых или злокачественных трансформаций окружающих тканей. Также немаловажная роль в исходе и прогнозе заболевания отводится изначальному состоянию сфинктера прямой кишки. Неблагоприятным признаком считается замещение мышечной ткани сфинктера рубцовой тканью. Это приводит к развитию тонической слабости сфинктера, в результате чего возникают такие жалобы, как частичное или полное недержание кала, самопроизвольное отхождение газов, в том числе и через влагалище. Выраженность этих жалоб напрямую определяется объемом поражения сфинктера. Полученные данные подтверждаются собственными наблюдениями, в частности результатами ультразвукового исследования и манометрии, а также соотносятся с данными литературы [1–9].

В результате анализа медицинских карт пациенток, которые проходили лечение на базе ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины» и МАУЗ ОЗП «Городская клиническая больница № 8» в период с 2016 по 2018 г., нами было установлено, что случаев самопроизвольного закрытия свищей зарегистрировано не было. По данным литературы, самопроизвольное закрытие свищевого отверстия возможно только в первые 3 мес после начала заболевания [1–9]; если же заболевание длится свыше 3 мес, самопроизвольного закрытия свища и устойчивого выздоровления не отмечается. Хирургические методы лечения не всегда эффективны и часто приводят к рецидивам заболевания. Оптимальным по объему вмешательства способом радикального лечения ректовагинальных свищей является брюшно-анальная

резекция прямой кишки, которая позволяет удалить фрагмент поврежденной облучением ткани [10]. Но для этого метода характерен ряд недостатков, в частности высокая травматичность, длительная реабилитация, риск развития некроза низведенной кишки. Все это говорит о необходимости поиска новых средств лечения пациенток с постлучевыми ректовагинальными свищами.

Цель настоящего исследования — проанализировать результаты первого практического опыта применения разработанного нами способа лечения постлучевых ректовагинальных свищей с использованием продуктов на основе аутологичной жировой ткани, полученной путем аспирационной липосакции.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе МАУЗ ОЗП «Городская клиническая больница № 8» г. Челябинска и представляло собой ретроспективный анализ серии клинических наблюдений. В исследовании принимали участие пациентки с диагнозом «ректовагинальный свищ», при этом свищ выступал в качестве постлучевого осложнения, развившегося на фоне лучевой терапии органов женской репродуктивной системы. Хирургическому лечению пациентки не подвергались.

Критерии включения пациентки в исследование:

- возраст от 20 до 75 лет включительно;
- диагноз постлучевого ректовагинального свища, лучевого проктита, лучевой язвы, установленный не ранее 6 мес после прохождения последнего курса лучевой терапии;
- отсутствие рецидива основного заболевания (полный ответ, регрессия опухоли) за все время наблюдения;
- отсутствие злокачественных новообразований прямой кишки, анального канала;
- ознакомление с информационным листком и подписание формы информированного согласия.

Критерии исключения из исследования:

- отказ пациентки от дальнейшего участия в исследовании;
- отказ пациентки от соблюдения требований по контрацепции в период исследования;
- рецидив основного заболевания;
- состояния, потребовавшие хирургического вмешательства;

- выявленные при колоноскопии доброкачественные новообразования толстой/прямой кишки;
- несоблюдение пациенткой протокола обследования и лечения;
- хроническая болезнь почек IV–V стадий (клиренс креатинина <30 мл/мин по формуле Cockcroft–Gault);
- подтвержденное носительство вируса сифилиса, иммунодефицита человека или гепатита В, С.

Всего в исследование было включено 24 пациентки в возрасте от 38 до 73 лет, средний возраст – 53 года. Медиана суммарной очаговой дозы проведенной ранее лучевой терапии составила 60 Гр (минимальная доза – 40 Гр, максимальная – 80 Гр), медиана времени после завершения курса лучевой терапии – 15 мес, медиана времени с момента манифестации ректовагинального свища – 6 мес. Всем пациенткам выполнены различные виды колостомии. У всех пациенток диагноз постлучевых повреждений прямой кишки был установлен не ранее 6 мес после прохождения последнего курса лучевой терапии. Рецидив основного заболевания у всех больных отсутствовал за все время наблюдения. Злокачественные новообразования прямой кишки, анального канала отсутствовали. Состояний, требующих срочного хирургического вмешательства, ни у кого из пациенток не было.

Методика получения жировой ткани. Для получения жировой ткани проводили ее забор методом липосакции. Манипуляцию выполняли в условиях перевязочной под местной анестезией. С целью обезболивания использовали модифицированный раствор Кляйна (0,1 % раствор лидокаина с адреналином в соотношении 1:100 000). Через 15 мин после инфильтрации подкожной жировой клетчатки через небольшой (диаметром до 0,3 см) прокол проводили шприцевую аспирационную липосакцию при помощи канюли диаметром 2,5 мм. Объем забираемого липоасpirата составлял 150–200 мл, длительность процедуры – в среднем 30 мин [9].

Методика получения аутологичных регенеративных клеток жировой ткани. Полученный липоасpirат транспортировали в лабораторию, где в стерильных условиях проводили его отмывку с последующей обработкой коллагеназой 2-го типа (Sigma, США) при температуре 37 °C в течение 30 мин. Ферментативно расщепленную ткань подвергали двукратной промывке раствором Хартмана с последующей фильтрацией клеточного осадка через сито с диаметром ячеек 100 мкм. Клеточную взвесь концентрировали центрифугированием (300 g, 10 мин, 24 °C) и ресуспендировали в 5 мл физиологического раствора с антибиотиком широкого спектра действия. Полученную клеточную суспензию разделяли на 2 части. Первую часть клеток (объемом 0,5 мл) использовали для подсчета их количества, оценки жизнеспособности

и проведения тестов на стерильность, вторую часть клеток (объемом 4,5 мл) помещали в стерильный шприц для последующего введения.

С целью контроля качества клеточного продукта определяли его общую клеточность и жизнеспособность на автоматическом счетчике Nucleocounter NC200. Также оценивали качественный состав методом проточной цитометрии. Для этого аликвоту клеток подвергали окрашиванию на поверхностные молекулы CD73, CD90, CD105, CD54, CD34, CD31, CD133, VEGFR2, HLA-DR (Becton Dickinson, США) флуоресцентно-мечеными антителами в соответствии с протоколом производителя. Анализ клеточных популяций проводили на проточном цитометре BD FACSCanto II с использованием программного обеспечения BD FACSDiva.

Полученные клинические результаты регистрировали при помощи фотографирования, эластометрии, иммуногистохимического исследования.

Методика проведения инъекции аутологичных регенеративных клеток жировой ткани. Инъекцию пациенткам проводил врач в условиях операционной под спинальной анестезией. Окружающие кожные покровы обрабатывали 70 % раствором спирта. В толщу ректовагинальной перегородки вводили центрифугированный жировой трансплантат в объеме 10–15 мл. Данную манипуляцию выполняли через проколы ректовагинальной перегородки, с инфильтрацией глубоких слоев. Введение (по 0,1–0,2 мл) осуществляли при помощи канюли диаметром 1,0–1,2 мм и длиной 70 мм. Манипуляцию выполняли ретроградно, за 1 проход канюли (это подразумевает, что в ходе прокола формируется линейный туннель, который за 1 подход необходимо полностью равномерно заполнить жировой тканью). Заполнение осуществляли при обратном ходе канюли. Для достижения максимального эффекта создавали 20–30 проходов из каждого прокола. Проходы канюлей формировали в различных направлениях и плоскостях. Также дополнительно делали 2–3 прокола непосредственно в стенке свища (в краниальной полуокружности). При помощи такой ретроградной веерообразно направленной многотоннельной техники удавалось ввести достаточное количество аутологичной регенеративной ткани.

В подслизистый слой влаглища и прямой кишки острой иглой 27G диффузно папульно вводили 4,5 мл стромально-васкулярной фракции. Такой способ введения обеспечивал диффузное распределение клеточной взвеси.

Введение образца осуществляли 2 способами: липографт – в глубокие слои (рис. 1), стромально-васкулярная фракция – в подслизистый слой (рис. 2).

Основные оцениваемые параметры: размер ректовагинального свища (диаметр в см), показатели эластометрии.



Рис. 1. Введение липографта в глубокие слои
Fig. 1. Lipograft injection into the deep layers



Рис. 2. Введение стромально-васкулярной фракции в подслизистый слой
Fig. 2. Injection of the stromal vascular fraction into the submucosa

Дополнительные оцениваемые параметры: иммуногистохимические изменения.

Методы статистического анализа: вычисление среднего арифметического, медианы, асимметрии, отклонения асимметрии, стандартного отклонения, корреляционный анализ, дисперсионный анализ, тенденция.

На рис. 3 и 4 представлены результаты цитологического исследования жирового трансплантата и стромально-васкулярной фракции.

Ниже представлены основные характеристики стромально-васкулярной фракции:

- 530×10^3 ядросодержащих клеток с 1 мл липоаспирата;
- жизнеспособность 92 % (87–97 %);
- средний объем липоаспирата на процедуру 50 мл;
- $20\text{--}30 \times 10^6$ жизнеспособных клеток на пациентку;
- проточная цитометрия: стромальные клетки-предшественницы из жировой ткани 5,9 %,

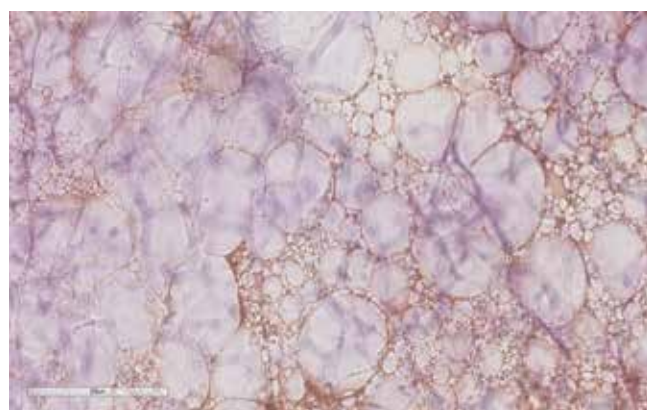
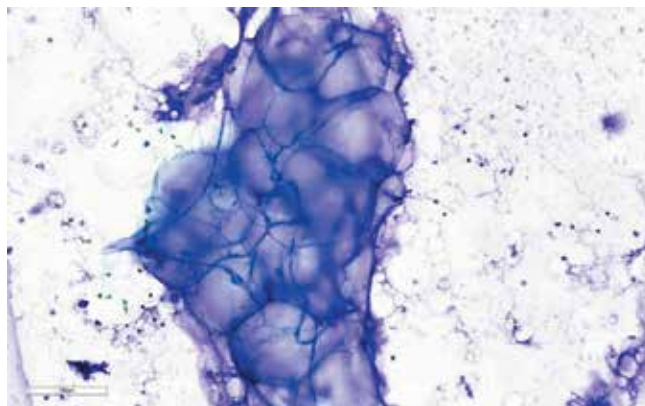


Рис. 3. Результаты цитологического исследования липографта
Fig. 3. Results of cytological examination of a lipograft

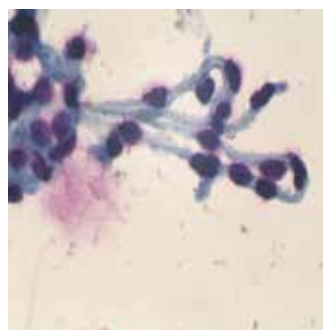


Рис. 4. Результаты цитологического исследования стромально-васкулярной фракции
Fig. 4. Results of cytological examination of the stromal vascular fraction

перипиты 3,4 %, эндотелиальные прогениторные клетки 17,6 %, эндотелиальные клетки 4,6 %, сосудистые гладкомышечные клетки 26 %, лейкоциты 1 %, эритроциты 21,5 %, другие клетки 19 %.

Результаты

Нами были проанализированы основные жалобы, предъявляемые пациентками. В большей степени выраженность и частота проявления жалоб определяются диаметром свищевого отверстия, а также особенностями локализации свища, наличием очагов воспаления, выраженных инфильтратов, рубцовых деформаций. Так, пациентки с диаметром ректовагинального свища не более 0,3 см жалуются на непроизвольное отхождение газов через свищевое отверстие и выход их через влагалище. При свищах диаметром от 0,3 до 0,5 см отмечается не только непроизвольное отхождение газов, но и появление во влагалищных выделениях примесей кала. Доминировали в исследовании пациентки с диаметром свища >2 см. Соответственно, основной жалобой была жалоба на выделение каловых масс из влагалища.

Каждая пациентка проходила обследование как минимум 5 раз (5 визитов): 1-й визит — в день манипуляции (визит включал подготовку аутологичных регенеративных клеток жировой ткани и их инъекцию, дальнейшее наблюдение в течение 5 дней, выписку из стационара на 4–5-й день), 2-й визит — через 1 мес, 3-й визит — через 3 мес, 4-й визит — через 6 мес, 5-й визит — через год. У всех пациенток отмечена положительная динамика.

Мы проанализировали размер (диаметр) свища в динамике: до проведения процедуры, на промежуточной стадии — через 3 мес — и спустя 6 мес после

процедуры. Также учитывали показатели эластомерии после полной эпителизации дефекта прямой кишки и перед закрытием колостомы. Данные представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, отмечается тенденция к улучшению состояния. Так, если до процедуры средний диаметр свища составлял $2,50 \pm 0,46$ см, то через 3 мес этот показатель составил $1,35 \pm 0,47$ см, а через 6 мес — $1,12 \pm 0,47$ см. Полная эпителизация дефекта наблюдалась у всех пациенток. Период, за который удалось достичь полной эпителизации, варьировал в пределах от 6 мес до 2 лет. У 15 пациенток полная эпителизация наблюдалась уже через 1 год. У некоторых пациенток, в зависимости от размера и степени тяжести патологии, полная эпителизация происходила уже спустя 6 мес, и только у 1 пациентки, состояние которой было наиболее тяжелым, полной эпителизации удалось достичь лишь спустя 2 года. В среднем для достижения полной эпителизации постлучевого ректовагинального свища большинству пациенток потребовалось 3 инъекции аутологичной жировой ткани. В наиболее тяжелых случаях применяли 5 инъекций. Минимальное число процедур, необходимое для достижения полной эпителизации свищевого дефекта, составило 2 инъекции.

Данные представлены на рис. 5.

Как видно из рис. 5, отмечается устойчивая тенденция к снижению размеров свищевого дефекта в динамике от 2,5 см до начала лечения до 1,12 см спустя 6 мес после проведения процедуры. Линия тренда показывает положительную динамику и позволяет прогнозировать дальнейшее снижение размера свища с течением времени.

Полученные данные указывают на эффективность проведенной терапии.

Таблица 1. Показатели заживления ректовагинального свища в динамике, $n = 24$

Table 1. Dynamics of rectovaginal fistula healing, $n = 24$

Показатель Parameter	До процедуры, см Before the procedure, cm	Через 3 мес, см After 3 months, cm	Через 6 мес, см After 6 months, cm	Полная эпите- лизация Complete epithelialization	Количество инъекций Number of injections
Среднее значение диаметра свища Mean fistula diameter	2,5	1,35	1,12	Через 1 год After 1 year	3
Минимальный диаметр свища Minimum fistula diameter	0,4	0,1	0	Через 6 мес 6 months after	2
Максимальный диаметр свища Maximum fistula diameter	4	1,5	1,8	Через 2 года After 2 years	5
Медиана Median	1,5	0,2	0,1	—	3
Асимметрия Skewness	4,6	5	5	—	4,9
Стандартное отклонение Standard deviation	0,46	0,47	0,47	—	0,42

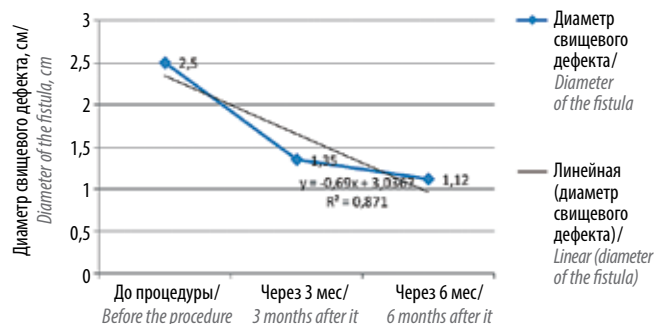


Рис. 5. Показатели эпителизации свищевого дефекта в динамике, см

Fig. 5. Dynamics of rectovaginal fistula epithelialization, cm

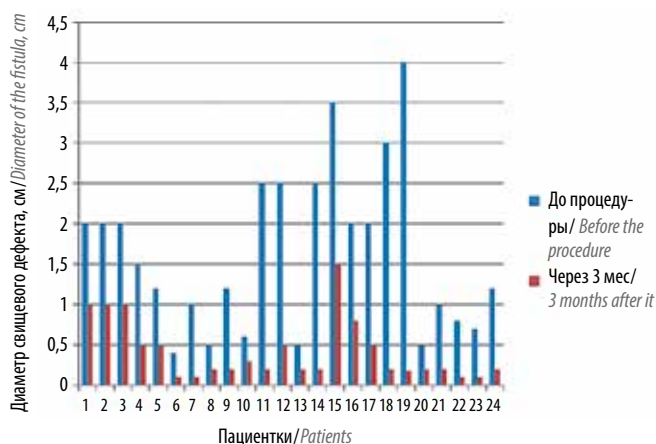


Рис. 6. Тенденция к эпителизации ректовагинального свища через 3 мес

Fig. 6. Trends in rectovaginal fistula epithelialization after 3 months

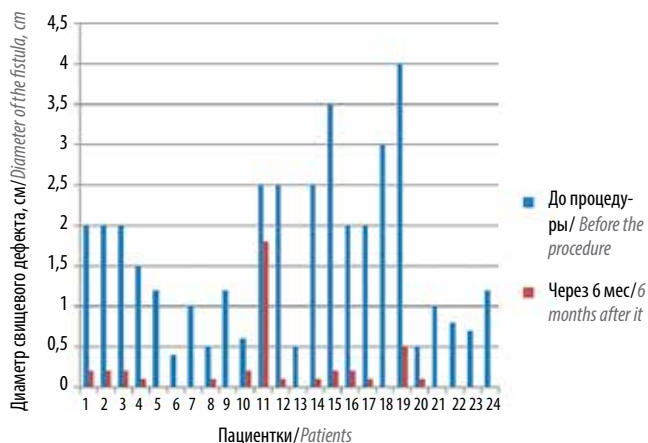


Рис. 7. Тенденция к эпителизации ректовагинального свища через 6 мес

Fig. 7. Trends in rectovaginal fistula epithelialization after 6 months

Далее нами была выявлена тенденция к эпителизации постлучевых ректовагинальных свищей спустя 3 и 6 мес после проведения процедуры. Анализ трендов представлен на рис. 6, 7.

Как видно из представленных данных, отмечается тенденция к устойчивому снижению размеров ректовагинального свища в динамике спустя 3 и 6 мес. До проведения процедуры отмечалась устойчивая тенденция к увеличению размеров свища в динамике

с течением времени. По сравнению с данными, полученными до проведения процедуры, спустя 3 мес уже наметилась тенденция к снижению размеров дефекта в 3 раза. Линия тренда показывает тенденцию к дальнейшему снижению размера дефекта до 0,2 см и ниже. Спустя 6 мес наблюдается устойчивая тенденция к снижению диаметра дефекта постлучевых поврежденных примерно в 7,0–7,5 раза по сравнению с исходными данными, сохраняется тенденция к дальнейшему снижению диаметра дефекта вплоть до его полного исчезновения (достижения полной эпителизации). Если до процедуры размер ректовагинального свища составлял 0,4–4,0 см, то спустя 3 мес – 0,1–1,5 см, а спустя 6 мес после процедуры – уже 0–1,8 см, т. е. через 6 мес у многих пациенток уже отмечались случаи полной эпителизации ректовагинального свища.

Далее нами был проведен анализ заживления ректовагинальных свищей на основе показателей эластометрии. Данные представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, отмечается улучшение показателей эластометрии в динамике. Так, если до начала лечения средние показатели эластометрии составляли 93 ± 29 , то спустя 6 мес после процедуры – в среднем $63,3 \pm 20,1$. Существенное снижение показателя эластометрии наблюдается при полной эпителизации: в среднем $32,08 \pm 7,87$. Перед закрытием стомы показатель эластометрии составлял $26,7 \pm 4,4$. Полученные данные указывают на улучшение состояния.

Выводы

В основе механизма действия данного метода лежат неоангиогенез, дифференцировка и пролиферация, ремоделирование, антиапоптоз, иммуномодуляция, умеренное антисептическое действие.

Анализ результатов лечения постлучевых ректовагинальных свищей позволяет нам сделать вывод об эффективности проведенного лечения и отметить положительную динамику у всех пациенток. Тенденция к снижению диаметра свищевого дефекта, достижение полной эпителизации дефекта и отсутствие рецидивов позволяют сделать вывод об эффективности проведенного лечения и возможности дальнейшего применения аутологичной жировой ткани для терапии постлучевых ректовагинальных свищей.

Таким образом, результаты проведенного исследования указывают на безопасность и эффективность липографтинга в сочетании с инъекционным введением стромально-васкулярной фракции для лечения постлучевых ректовагинальных свищей. У всех пациенток отмечалось постепенное полное закрытие свища. Скорость заживления варьировала в широких пределах, начиная от 3 мес у пациентки со свищом диаметром 4 см, и заканчивая 19 мес у пациентки со свищом диаметром 2 см. Положительная динамика отмечается у всех пациенток. Об этом свидетельствуют результаты объективного обследования, демонстриру-

Таблица 2. Показатели эластометрии в динамике

Table 2. Dynamics of elastometry parameters

Показатель Parameter	До процедуры Before the procedure	Через 3 мес After 3 months	Через 6 мес After 6 months	Полная эпители- зация Complete epithelialization	Перед закрытием стомы Before closing the stoma
Среднее значение Mean	92,8	63,3	44,2	32,1	26,7
Минимальное значение Minimum	56	41	29	21	21
Максимальное значение Maximum	150	93	71	57	40
Медиана Median	94	61	44,5	31	27
Асимметрия Skewness	−0,06	−0,01	0,5	1,5	1,5
Стандартное отклонение Standard deviation	29,1	20,1	12,3	7,9	4,4

ющие тенденцию к снижению показатели эластометрии. Максимально высокие показатели отмечаются на начальной стадии лечения пациенток (MAX = 129–170 кПа), средние показатели – на промежуточной стадии, минимальные – на конечной стадии лечения (MIN = 20,7 кПа). Полученные результаты свидетельствуют об эффективности лечения ректовагинальных свищей с использованием липографта и стромально-васкулярной фракции.

Преимущество исследуемого метода состоит в том, что он позволяет полностью ликвидировать ректовагинальный свищ и закрыть колостому всем пациентам с данным заболеванием с применением малоинвазивной хирургической методики.

К недостаткам работы можно отнести то, что последствия процедуры в отдаленные сроки все еще остаются недостаточно изученными и требуют дальнейшего исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бапиев Т.А., Султанов Э.Ш., Таждиннов Д.Б. Основные принципы медицинской реабилитации и результаты лечения больных, страдающих проктологическими заболеваниями неопухолевой этиологии. Вестник хирургии Казахстана 2013;4:36–8. [Bapiev T.A., Sultanov E.Sh., Tazhdinov D.B. Basic principles of medical rehabilitation and treatment outcomes of patients with non-cancer proctologic diseases. Vestnik khirurgii Kazakhstana = Journal of surgery of Kazakhstan 2013;4:36–8. (In Russ.)].
2. Бапиев Т.А., Султанов Э.Ш. Ректовагинальные свищи – перспективы хирургического лечения. Вестник хирургии Казахстана 2012;2:50–52. [Bapiev T.A., Sultanov E.Sh. Rectovaginal fistulas: future of surgical treatment. Vestnik khirurgii Kazakhstana = Journal of surgery of Kazakhstan 2012;2:50–52. (In Russ.)].
3. Бапиев Т.А. Ректовагинальные свищи: предоперационная подготовка и разработка новых методов оперативных вмешательств. Хирург 2012;9:31–7. [Bapiev T.A. Rectovaginal fistulas: pre-operative preparation and development of new surgical methods. Khirurg = Surgeon 2012;9:31–7. (In Russ.)].
4. Бапиев Т.А., Султанов Э.Ш., Таждиннов Д.Б. Основные принципы профилактики родового травматизма промежности и отдаленные результаты лечения больных, страдающих новым разрывом промежности и прямокишечно-влагалищными фистулами. Вестник хирургии Казахстана 2013;2:39–42. [Bapiev T.A., Sultanov E.Sh., Tazhdinov D.B. Basic principles of prevention of perineal birth trauma and long-term treatment outcomes in patients with perineal ruptures and rectovaginal fistulas. Vestnik khirurgii Kazakhstana = Journal of surgery of Kazakhstan 2013;2:39–42. (In Russ.)].
5. Бардычев М.С. Лучевые повреждения прямой кишки после терапии рака шейки матки с применением шлангового аппарата «Агат-В» и их лечение. Медицинская радиология 1981;4:28–31. [Bardychev M.S. Radiation-induced damage to the rectum after the treatment of cervical cancer using the “Agat-B” system and its therapy. Meditsinskaya radiologiya = Medical radiology 1981;4:28–31. (In Russ.)].
6. Елисеев Д.Э., Елисеев Э.Н., Аймамедова О.Н. и др. Хирургическое лечение ректовагинальных свищей. Опыт пластики лучевого ректовагинального свища лоскутом Martius–Symmonds. Онкогинекология 2015;2:59–69. [Eliseev D.E., Eliseev E.N., Aymamedova O.N. et al. Surgical treatment of rectovaginal fistulas. Reconstruction of a radiation-induced rectovaginal fistula with a Martius–Symmonds flap. Onkoginekologiya = Gynecologic Oncology 2015;2:59–69. (In Russ.)].
7. Столярова И.В., Винокуров В.Л. Проблема больных после лечения рака шейки матки. Практическая онкология 2002;3(3):222–7. [Stolyarova I.V., Vinokurov V.L. Problem of patients after the treatment of cervical cancer. Prakticheskaya onkologiya = Practical oncology 2002;3(3):222–7. (In Russ.)].

- ticheskaya onkologiya = Practical Oncology 2002;3(3):222–7. (In Russ.)].
8. Семирджанянц Э.Г., Петровский А.В., Фанштейн И.А. и др. Хирургическая реабилитация больных с постлучевыми ректовагинальными свищами при раке шейки матки. Онкоурология 2013;4:66–70. [Semirdzhanyants E.G., Petrovskiy A.V., Fanshteyn I.A. et al. Surgical rehabilitation of patients with radiation-induced rectovaginal fistulas after the treatment of cervical cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2013;4:66–70. (In Russ.)].
 9. Zi-Xu Y., Teng-Hui M., Huai-Ming W. et al. Colostomy is a simple and effective procedure for severe chronic radiation proctitis. World J Gastroenterol 2016;22(24):5598–608. DOI: 10.3748/wjg.v22.i24.5598.
 10. Чернышенко Е.В. Комплексный подход к определению способа хирургического лечения ректовагинальных свищей (клинические и морфологические исследования). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ростов-на-Дону, 2017. 191 с. [Chernyshenko E.V. Comprehensive approach to choosing an optimal method of rectovaginal fistula reconstruction (clinical and morphological studies). Summary of thesis ... of candidate of medical sciences. Rostov-on-Don, 2017. 191 p. (In Russ.)].

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

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

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

К вопросу о числе лимфатических узлов, необходимых к изучению при раке толстой кишки II стадии

М.Ю. Федянин, А.А. Трякин, А.А. Буланов, С.С. Гордеев, Д.В. Кузьмичев,
З.З. Мамедли, Н.А. Козлов, 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 fedianinm@mail.ru

Цель исследования — оценка минимального числа лимфатических узлов (ЛУ), имеющих прогностическое значение в отношении общей выживаемости больных раком толстой кишки при II стадии болезни, а также изучение прогностического значения критериев исследования MOSAIC.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ медицинской документации больных раком толстой кишки. Были отобраны пациенты со II стадией рака толстой кишки, получавшие хирургическое лечение в отделении проктологии и, при необходимости, адъювантную химиотерапию в отделении клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2004 по 2013 г. В качестве основного критерия эффективности рассматривали общую выживаемость.

Результаты. Критериям включения в анализ соответствовали 445 больных, 60 (13,5 %) из них проводилась адъювантная химиотерапия. При проведении ROC-анализа ассоциации числа удаленных ЛУ с частотой прогрессирования болезни и смерти среди пациентов со II стадией было показано, что специфичность >80 % достигалась при удалении/изучении как минимум 12 ЛУ. При исследовании 13 ЛУ удается повысить данный показатель еще на 6 %. Дальнейшее увеличение числа удаленных/изученных ЛУ (>13) не приводит к значимому увеличению точности прогнозирования смерти от прогрессирования заболевания. При этом только при удалении 13 и более ЛУ удалось отметить значимое влияние данного показателя на общую выживаемость (отношение рисков (ОР) 0,12; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,02–0,91; $p = 0,04$). При многофакторном анализе значимое влияние на общую выживаемость оказали такие признаки, как осложнения хирургического этапа лечения (ОР 2,4; 95 % ДИ 1,4–4,3; $p < 0,01$), статус pT4 (ОР 1,2; 95 % ДИ 1,003–1,400; $p = 0,04$) и удаление/изучение 13 и более ЛУ (ОР 0,1; 95 % ДИ 0,02–1,01; $p = 0,05$). При этом при добавлении в анализ данных по числу факторов риска из исследования MOSAIC последние 2 фактора теряли свое независимое прогностическое значение.

Выводы. При II стадии заболевания мы рекомендуем удалять/изучать как минимум 12, а лучше 13 ЛУ с целью адекватного стадирования. В случае наличия факторов риска прогрессирования, таких как удаление <13 ЛУ и/или степень инвазии в стенку кишки T4, рассматривается проведение адъювантной химиотерапии. Также в повседневной практике при II стадии заболевания можно использовать оценку риска прогрессирования — критериев исследования MOSAIC.

Ключевые слова: рак толстой кишки, II стадия, адъювантная химиотерапия, факторы риска, число лимфатических узлов

Для цитирования: Федянин М.Ю., Трякин А.А., Буланов А.А. и др. К вопросу о числе лимфатических узлов, необходимых к изучению при раке толстой кишки II стадии. Онкологическая колопроктология 2019;9(1):42–50.

DOI: 10.17650/2220-3478-2019-9-1-42-50

Optimal number of lymph nodes to be examined in stage II colon cancer

M. Yu. Fedyanin, A. A. Tryakin, A. A. Bulanov, S. S. Gordeev, D. V. Kuzmichev, Z. Z. Mamedli, N. A. Kozlov, S. A. Tyulandin

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

Objective: to determine the minimum number of lymph nodes (LN) required for accurate prediction of overall survival in patients with stage II colon cancer and to assess the prognostic value of criteria used in the MOSAIC trial.

Materials and methods. This retrospective study included patients with stage II colon cancer that underwent surgical treatment in the Department of Proctology and received adjuvant chemotherapy (if needed) in the Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy of N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology between 2004 and 2013. Overall survival was considered as the main criterion of treatment efficacy.

Results. A total of 445 patients met the inclusion criteria; of them, 60 (13.5 %) patients received adjuvant chemotherapy. The receiver operating characteristic (ROC) analysis was employed to evaluate the predictive value of the number of removed LN for disease progression and death in patients with stage II colon cancer. We found that specificity of >80 % was achieved by removing/examining at least 12 LN. The examination of 13 LN increases specificity by another 6 %. Further increase in the number of removed/examined LN (>13) did not significantly improve prognostic accuracy for death from the moment of disease progression. Only the removal of 13 or more LN ensured

a significant impact on overall survival (hazard ratio (HR) 0.12; 95 % confidence interval (CI) 0.02–0.91; $p = 0.04$). At multivariate analysis, the following factors were found to affect overall survival: postoperative complications (HR 2.4; 95 % CI 1.4–4.3; $p < 0.01$), pT4 stage (HR 1.2; 95 % CI 1.003–1.400; $p = 0.04$), and removal/examination of 13 or more LN (HR 0.1; 95 % CI 0.02–1.01; $p = 0.05$). However, after the inclusion of the variable reflecting the number of factors from the MOSAIC trial into the multivariate model, the last 2 covariates lost their statistical significance as independent prognostic factors.

Conclusion. We recommend removing/examining at least 12 (preferable 13) LN in patients with stage II colon cancer in order to ensure proper staging. For patients with high risk of disease progression (those with <13 LN removed and/or presented a T4 depth of invasion in the intestinal wall), adjuvant chemotherapy should be considered. For routine clinical practice, we recommend assessing the risk of progression using the criteria from the MOSAIC trial for patients with stage II colon cancer.

Key words: colon cancer, stage II, adjuvant chemotherapy, risk factors, number of lymph nodes

For citation: Fedyanin M.Yu., Tryakin A.A., Bulanov A.A. et al. Optimal number of lymph nodes to be examined in stage II colon cancer. *Onkologicheskaya Koloproktologiya = Colorectal Oncology* 2019;9(1):42–50.

Введение

Изучение поражения лимфатических узлов (ЛУ) метастазами в послеоперационном морфологическом материале является краеугольным камнем стадирования рака толстой кишки (РТК), поскольку при наличии метастазов в регионарных ЛУ диагностируется III стадия заболевания, требующая назначения адъювантной химиотерапии (в большинстве своем в виде комбинации оксалиплатина и фторпиримидинов). При II стадии только при наличии факторов риска (статус pT4, перфорация кишки или операция на фоне кишечной непроходимости, лимфоваскулярная или периневральная инвазия, удаление <12 ЛУ) рассматривается назначение адъювантного лечения. Данные факторы риска являлись критериями отбора пациентов со II стадией заболевания в исследовании MOSAIC для оценки необходимости добавления оксалиплатина к фторпиримидинам [1].

В 1991 г. комитетом по стадированию РТК в рамках Всемирного конгресса по гастроэнтерологии, эндоскопии желудочно-кишечного тракта и колопроктологии была принята рекомендация по необходимости изучения как минимум 12 ЛУ в препарате после хирургического лечения [2]. Данный вывод основывался на результатах исследований 1970–80-х годов, в соответствии с которыми чем больше изучается ЛУ, тем чаще обнаруживаются больные с наличием регионарных метастазов [3–5]. В дальнейшем показатель 12 ЛУ был одобрен к рекомендациям Национальным противораковым институтом США [6] и вошел в рекомендации по лечению колоректального рака по всему миру. Однако проспективной валидации данного параметра в качестве критерия отбора пациентов для проведения химиотерапии не было выполнено. Проведено большое число исследований (обычно суммарно I–III стадий) для оценки прогностической роли числа удаленных ЛУ. При этом пороговый прогностический минимум по результатам данных работ варьировал от 6 до 12 ЛУ [7].

Цель данного исследования — оценка минимального числа ЛУ, имеющих прогностическое значение

в отношении общей выживаемости больных РТК при II стадии болезни, а также изучение прогностического значения критериев исследования MOSAIC.

Материалы и методы

Нами проведен анализ результатов лечения больных РТК II стадии, которым выполнялись хирургические вмешательства в отделении проктологии и, при необходимости, адъювантная химиотерапия в отделении клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2004 по 2013 г.

Критерии включения в исследование:

- пациенты со стадией опухолевого процесса II;
- выполнение хирургического удаления первичной опухоли;
- отсутствие любого варианта предоперационного лечения.

На амбулаторном этапе и/или при поступлении в стационар больному выполнялись следующие исследования: пальцевое исследование прямой кишки, ирригография, колоноскопия, ультразвуковое исследование брюшной полости и малого таза, забрюшинного пространства, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, стандартные анализы крови и мочи. Части больных выполняли трансректальное ультразвуковое исследование, компьютерную томографию органов брюшной полости, малого таза с внутривенным контрастированием, магнитно-резонансную томографию малого таза, определяли онкомаркеры крови: раково-эмбриональный антиген, СА-19-9.

Объем хирургического лечения определялся локализацией и степенью местного распространения РТК, наличием осложнений течения заболевания. После оперативного лечения часть пациентов наблюдалась в поликлинике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, часть — по месту жительства. По показаниям пациентам назначали адъювантную химиотерапию, которая включала или капецитабин

в дозах 1650–2500 мг/м²/сут разово однократно с 1-го по 14-й дни терапии 1 раз в 3 нед общим числом 6–8 курсов, или режим Mayo, или режимы с оксалиплатином: XELOX, mFOLFOX6, FLOX. Большинство пациентов получали химиотерапию по месту жительства, в связи с чем число курсов химиотерапии, а также интенсивность дозового режима изучить не удалось, телефонный опрос пациентов или их родственников позволил определить, проводилась или нет химиотерапия в послеоперационном периоде.

В качестве основного критерия эффективности рассматривали общую выживаемость, рассчитывавшуюся с момента хирургического вмешательства до даты смерти от любой причины или даты последнего наблюдения. Ситуации, когда пациент не умер, рассматривали как цензурированные события. Выживаемость рассчитывали по методу Kaplan–Meier. Сравнение групп больных по выживаемости проводили с помощью *log-rank*-теста, теста Breslow–Wilcoxon или Coх-анализа в зависимости от статистической ситуации. Для переменных, отражающих различные признаки, применяли методы описательной статистики. Для сравнения групп больных по частоте встречаемости признаков, представленных непараметрическими (номинальными) переменными, применяли тест χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность, при небольших выборках (5 и менее пациентов) применяли метод Fisher. Сравнение групп больных по факторам, представленным численными переменными, проводили в зависимости от распределения признака. При нормальном распределении использовали *t*-критерий Стьюдента, при неправильном распределении независимых признаков — тест Mann–Whitney. При использовании перечисленных методов статистики применяли 95 % доверительный интервал и значение двустороннего *p*. Многофакторный анализ проводили с помощью пошагового регрессионного Coх-анализа. Изучали влияние на выживаемость следующих факторов: возраст, пол, индекс массы тела, наличие первично-множественных опухолей, отягощенного наследственного анамнеза, сопутствующей патологии (ишемической болезни сердца, сахарного диабета, язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки, артериальной гипертензии, бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких, варикозной болезни вен нижних конечностей, язвенного колита, полипов толстой кишки), стадия заболевания, локализация опухоли в кишке, уровни раково-эмбрионального антигена и СА-19-9, показатели общего (абсолютное число лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов, лимфоцитов, отношение нейтрофилов к лимфоцитам и тромбоцитов к лимфоцитам, уровень гемоглобина) и биохимического анализов крови (уровни креатинина, общего билирубина, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы) перед операцией, вид оперативного вмешательства, наличие осложнений

в послеоперационном периоде. Изучали влияние и морфологических признаков: патоморфологической стадии болезни, снижения стадии заболевания, характера краев резекции, изменений в ЛУ (синусгистиоцитоз, липоматоз, гиперплазия фолликулов, наличие реактивных или любых неопухолевых изменений), степени дифференцировки, наличия муцинозного или перстневидно-клеточного компонента в опухоли, наличия перинеуральной инвазии, инвазии в кровеносные и лимфатические сосуды, воспалительных изменений в стенке кишки, числа удаленных ЛУ. Статистический анализ проводили с помощью программ статистического пакета SPSS (IBM® SPSS® Statistics v. 20).

Результаты

Критериям включения в анализ соответствовали 445 больных, 60 (13,5 %) из них проводилась адъювантная химиотерапия. Среди 60 больных 28 (46,7 %) пациентов получали комбинацию фторпиримидинов с оксалиплатином. Характеристика больных в зависимости от назначения адъювантной химиотерапии представлена в табл. 1.

Из табл. 1 видно, что пациенты, получавшие адъювантную химиотерапию, были моложе, однако по частоте сопутствующей патологии не отличались от пациентов, оставленных под наблюдением. Также для пациентов, получавших при II стадии РТК адъювантную химиотерапию, была характерна локализация первичной опухоли в ободочной кишке (98,3 % против 88,8 %), стадия заболевания T4N0M0 (66,7 % против 27,5 %). Последнее определило и более частое выполнение резекций смежных органов (38,3 % против 11,7 %), наличие лейкоцитоза (38,6 % против 21,5 %) и большее количество удаленных/изученных ЛУ (31,7 % против 20 %). Однако это не отразилось на частоте послеоперационных осложнений. Также адъювантная химиотерапия чаще назначалась при таких классических факторах риска прогрессирования при II стадии заболевания, как сосудистая инвазия, наличие перинеурального или периваскулярного роста. Следует подчеркнуть, что у 391 (87,8 %) пациента со II стадией РТК имелись факторы риска прогрессирования, из них у 349 (89,2 %) больных таким негативным прогностическим фактором выступало изучение/удаление <12 ЛУ.

При оценке влияния факторов на общую выживаемость больных со II стадией РТК нами отдельно изучен вопрос по оптимальному количеству ЛУ, которые нужно удалить/изучить для полноценного стадирования заболевания II стадии в группе пациентов, не получавших адъювантную химиотерапию. При проведении ROC-анализа ассоциации числа удаленных ЛУ с частотой прогрессирования болезни и смерти среди пациентов со II стадией было показано, что специфичность >80 % достигалась при удалении/изучении как минимум 12 ЛУ. При исследовании 13 ЛУ удается

Таблица 1. Характеристика пациентов со II стадией заболевания в зависимости от назначения адъювантной химиотерапии
Table 1. Characteristics of patients with stage II disease depending on whether they received adjuvant chemotherapy

Фактор Factor	Адъювантная химиотерапия Adjuvant chemotherapy		p
	Нет (n = 385) No (n = 385)	Да (n = 60) Yes (n = 60)	
Пол, n (%): Gender, n (%): мужской male женский female	188 (48,8) 197 (51,2)	27 (45) 33 (55)	0,6
Возраст, лет, n (%): Age, years, n (%): <60 60–74 ≥75	128 (33,2) 188 (48,8) 69 (17,9)	34 (56,7) 23 (38,3) 3 (5,0)	<0,01
Сопутствующая патология, n (%): Concomitant diseases, n (%): нет no да yes	143 (37,1) 242 (62,9)	19 (31,7) 41 (68,3)	0,4
Локализация первичной опухоли, n (%): Primary tumor location, n (%): ободочная кишка colon прямая кишка rectum	342 (88,8) 43 (11,2)	59 (98,3) 1 (1,7)	0,03
Уровень раково-эмбрионального антигена до операции (нг/мл), n (%): Preoperative level of oncofetal antigen (ng/mL), n (%): <5 ≥5 нет данных no data	64 (16,6) 37 (9,6) 284 (73,8)	9 (15,0) 8 (13,3) 43 (71,7)	0,7
Уровень СА-19-9 до операции (Ед/мл), n (%): Preoperative level of CA-19-9 (U/mL), n (%): <37 ≥37 нет данных no data	85 (22,1) 5 (1,3) 295 (76,6)	14 (23,3) 1 (1,7) 45 (75,0)	1,0
Уровень лейкоцитов до операции, n (%): Preoperative white blood cell count, n (%): <9000 в 1 мкл <9000 cells/μL ≥9000 в 1 мкл ≥9000 cells/μL	295 (78,5) 81 (21,5)	35 (61,4) 22 (38,6)	<0,01
Резекция других органов, n (%): Resection of other organs, n (%): нет no да yes	340 (88,3) 45 (11,7)	37 (61,7) 23 (38,3)	<0,01
Осложнения хирургии, n (%): Postoperative complications, n (%): нет no да yes	339 (88,1) 46 (11,9)	50 (83,3) 10 (16,7)	0,3
pTNM, n (%): pT3N0M0 pT4N0M0	279 (72,5) 106 (27,5)	20 (33,3) 40 (66,7)	<0,01

Окончание табл. 1

End of the table 1

Фактор Factor	Адьювантная химиотерапия Adjuvant chemotherapy		p
	Нет (n = 385) No (n = 385)	Да (n = 60) Yes (n = 60)	
Перинеуральный/периваскулярный рост, n (%): Perineural/perivascular growth, n (%): нет no да yes	383 (99,5) 2 (0,5)	58 (96,7) 2 (3,3)	0,09
Непроходимость/перфорация стенки кишки, n (%): Obstruction/gastrointestinal perforation, n (%): нет no да yes	369 (95,8) 16 (4,2)	59 (98,3) 1 (1,7)	0,5
Инвазия в сосуды, n (%): Vascular invasion, n (%): нет no да yes	367 (95,3) 18 (4,7)	49 (81,7) 11 (18,3)	<0,01
Степень дифференцировки, n (%): Tumor differentiation grade, n (%): низкая low умеренная moderate высокая high нет данных no data	32 (8,7) 278 (75,3) 59 (16,0) 0	4 (7,3) 43 (78,2) 8 (14,5) 0	0,9
Число удаленных лимфатических узлов, n (%): Number of lymph nodes removed, n (%): <2 ≥12	308 (80,0) 77 (20,0)	41 (68,3) 19 (31,7)	0,04
Факторы риска при II стадии (MOSAIC), n (%): Risk factors in individuals with stage II disease (MOSAIC), n (%): нет no да yes	52 (13,5) 333 (86,5)	2 (3,3) 58 (96,7)	0,03
Число факторов риска (II стадия) (MOSAIC), n (%): Number of risk factors (stage II) (MOSAIC), n (%): 0 1 ≥2	49 (12,7) 203 (52,7) 133 (34,5)	2 (3,3) 23 (38,3) 35 (58,3)	<0,01

повысить данный показатель еще на 6 %. Дальнейшее увеличение числа удаленных/изученных ЛУ (>13) не приводит к значимому увеличению точности прогнозирования прогрессирования заболевания. При этом только при удалении 13 и более ЛУ удалось показать значимое влияние данного показателя на общую выживаемость (табл. 2, рис. 1).

Из рис. 2 хорошо видно, что при увеличении числа удаленных/изучаемых ЛУ удается выделить группу пациентов с истинной II стадией заболевания.

В случае небольшого числа удаленных/изученных ЛУ выживаемость приближается к таковой при III стадии заболевания, т.е. требуется назначение профилактической химиотерапии.

Также на данной выборке больных отдельно проведена валидация критериев исследования MOSAIC для отбора пациентов для проведения адьювантной химиотерапии. Следует отметить, что существующая система оценки факторов риска прогрессирования при II стадии РТК, предложенная по результатам

Таблица 2. Влияние числа удаленных лимфатических узлов на общую выживаемость пациентов со II стадией заболевания, оставленных под наблюдением

Table 2. Impact of the number of lymph nodes removed on the overall survival of patients with stage II that were followed up

Фактор Factor	Отноше- ние рисков (95 % дове- рительный интервал) Hazard ratio (95 % confidence interval)	p
Удаление 6 и более лимфатиче- ских узлов Removal of 6 or more lymph nodes	0,9 (0,59– 41,51)	0,8
Удаление 10 и более лимфатиче- ских узлов Removal of 10 or more lymph nodes	0,66 (0,36– 1,21)	0,2
Удаление 12 и более лимфатиче- ских узлов Removal of 12 or more lymph nodes	0,48 (0,21– 1,11)	0,08
Удаление 13 и более лимфатиче- ских узлов Removal of 13 or more lymph nodes	0,12 (0,02– 0,91)	0,04

исследования MOSAIC (удаление <12 ЛУ, низкая степень дифференцировки, инвазия в сосуды, операция на фоне непроходимости/перфорации, степень инвазии стенки кишки Т4, сосудистая или перинеуральная инвазия), в нашем исследовании не показала выраженного различия в выживаемости между группами больных ($p = 0,2$; отношение рисков 1,31; 95 % доверительный интервал 0,83–2,11) (см. рис. 2). Однако если разделить больных по числу факторов риска из исследования MOSAIC, мы получим значимое

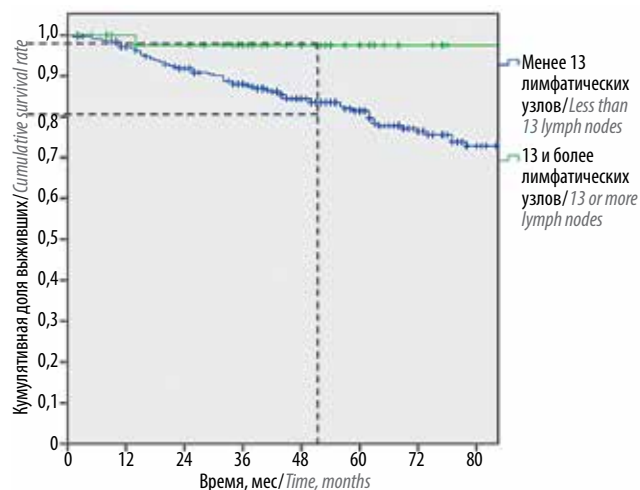


Рис. 1. Общая выживаемость пациентов со II стадией заболевания в зависимости от числа удаленных/изученных лимфатических узлов

Fig. 1. Overall survival of patients with stage II disease depending on the number of removed/examined lymph nodes

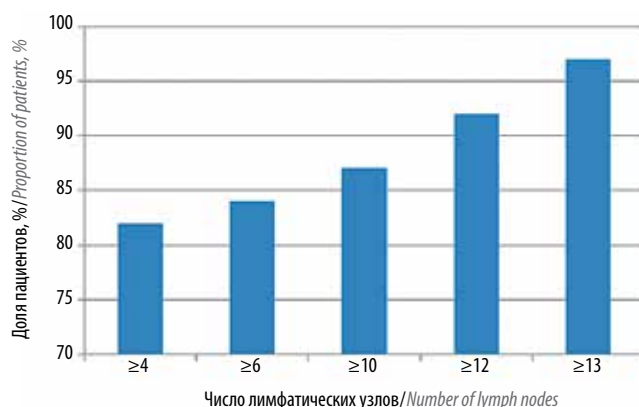


Рис. 2. Показатели 5-летней общей выживаемости пациентов со II стадией заболевания, не получавших адъювантную химиотерапию, в зависимости от числа удаленных/изученных лимфатических узлов

Fig. 2. Five-year overall survival of patients with stage II disease not receiving adjuvant chemotherapy depending on the number of removed/examined lymph nodes

влияние на общую выживаемость наличия 2 и более неблагоприятных факторов прогноза (рис. 3).

Нами проведен однофакторный, а затем и многофакторный анализ влияния признаков на общую выживаемость. Изучение влияния факторов на общую выживаемость среди больных со II стадией РТК также проводилось в группе пациентов, не получавших адъювантную химиотерапию. Результаты многофакторного анализа представлены в табл. 3.

При II стадии РТК не удалось выявить влияния факторов, отражающих местную или системную воспалительную реакцию, на прогноз течения заболевания. При многофакторном анализе значимое влияние сохранили лишь признаки осложнения хирургического этапа лечения, статус рТ4 и удаление/изучение <13 ЛУ (см. табл. 3). При этом если добавить в анализ данные по числу факторов риска из исследования MOSAIC, последние 2 фактора теряют свое значение. Это логично, так как они входят в критерии оценки риска по исследованию MOSAIC.

Обсуждение

При I–III стадии РТК принципиальным для определения послеоперационной тактики является правильное стадирование заболевания, что обеспечивается изучением адекватного числа удаленных ЛУ. Мы показали, что при II стадии болезни в случае удаления/изучения >13 ЛУ прогноз течения заболевания ближе к таковому при I стадии, в таких условиях можно избежать назначения адъювантной химиотерапии при отсутствии других факторов риска.

Также показано, что основным фактором неблагоприятного прогноза при II стадии РТК (по крайней мере в нашей клинике) является недостаточное количество изучаемых/удаляемых ЛУ. Последнее не является спецификой только нашего лечебного учреждения, а отражает общую тенденцию к недостаточному

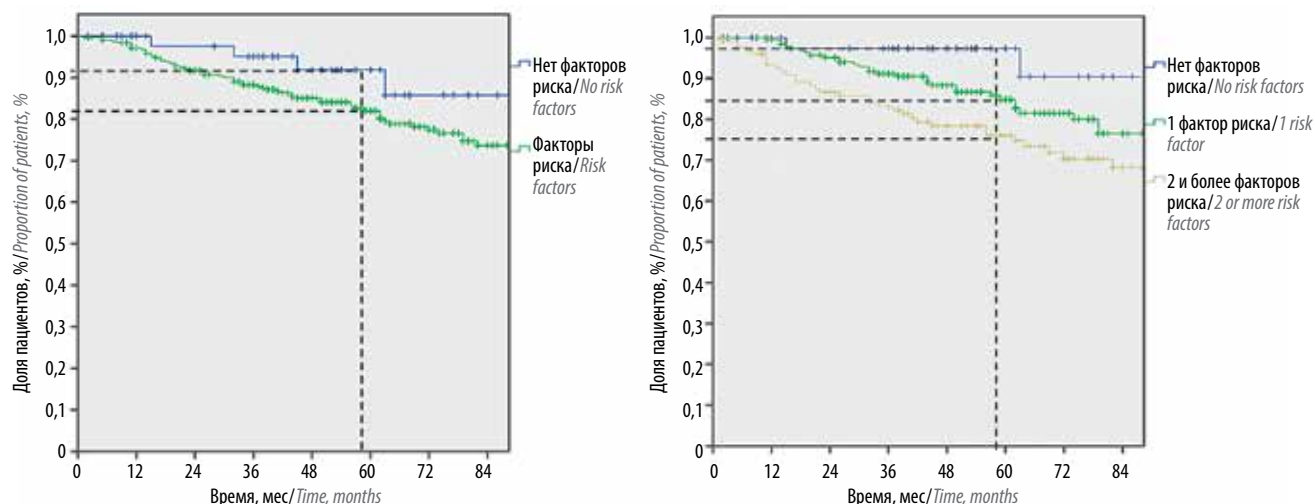


Рис. 3. Общая выживаемость пациентов со II стадией заболевания в зависимости от наличия хотя бы 1 фактора риска (MOSAIC)

Fig. 3. Overall survival of patients with stage II disease depending on the presence of at least 1 risk factor (MOSAIC)

Таблица 3. Многофакторный анализ признаков, влияющих на общую выживаемость при II стадии заболевания без назначения адъювантной химиотерапии

Table 3. Multivariate analysis of factors affecting overall survival in patients with stage II disease not receiving adjuvant chemotherapy

Фактор Factor	В	p	Отношение рисков Hazard ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	
				Нижняя гра- ница Lower limit	Верхняя гра- ница Upper limit
Без критериев MOSAIC Without MOSAIC criteria					
Осложнения хирургии Postoperative complications	0,89	<0,01	2,4	1,4	4,3
Статус pT4 pT4 stage	0,16	0,04	1,2	1,003	1,4
Удаление 13 и более лимфатических узлов Removal of 13 or more lymph nodes	−1,97	0,05	0,1	0,02	1,01
С критериями MOSAIC With MOSAIC criteria					
Осложнения хирургии Postoperative complications	0,87	<0,01	2,4	1,4	4,2
Число факторов риска (MOSAIC) Number of risk factors (MOSAIC)	0,53	<0,01	1,7	1,1	2,5

контролю морфологического материала по стране. К аналогичному выводу пришли и авторы из Канады, которые показали, что в клиниках провинции Онтарио доля пациентов, у которых описывалось >12 ЛУ, составила лишь 22 %, за 5 лет работы удалось увеличить данный показатель до 31 %. При этом при проведении аудита работы клиник данный показатель увеличился за 5 лет до 62,3 % [8]. Дальнейшая работа по внедрению аудита в медицинские центры провинции Онтарио позволила увеличить долю больных с адекватным числом изученных ЛУ до 86 %. В Испании при

анализе 1166 наблюдений среднее число ЛУ в препарате составило лишь $9,16 \pm 6,16$ [9].

Ряд исследователей приходят к различным выводам по необходимому минимуму ЛУ, которые следует удалять при оперативном вмешательстве. В нескольких работах таким пороговым значением названо число 14 ЛУ [9, 10], в нашем же исследовании — 13 ЛУ. В перечисленных работах, как и в нашем исследовании, дальнейшее увеличение числа изученных/удаленных ЛУ не привело к улучшению показателей выживаемости. В работе же С. Peeples и соавт. пороговым

числом ЛУ, имевшим прогностическое значение при II стадии РТК, явились 24 ЛУ, при III стадии — 36 [11]. В систематическом обзоре 17 исследований, выполненных G.J. Chang и соавт., показана значимая ассоциация между числом изучаемых/удаляемых ЛУ и выживаемостью пациентов: чем больше ЛУ удаляется, тем дольше живет пациент [7]. Видимо, такое расхождение в результатах определяется работой не только хирурга, но и патоморфолога. По-видимому, при работе опытного колоректального хирурга необходимо изучение патоморфологом минимум 12 ЛУ, и дальнейшее увеличение их числа не приведет к улучшению выживаемости пациентов.

Возвращаясь к работе G.J. Chang и соавт., следует отметить, что были выделены 3 основные группы факторов, влияющих на число удаляемых ЛУ: особенности хирурга, методы работы морфолога и факторы, ассоциированные с пациентом (левосторонняя локализация опухоли, пожилой возраст, наличие сопутствующей патологии и т.д.) [7]. В недавних работах одним из основных факторов, ассоциированных с увеличением числа описываемых ЛУ в материале, также выступала операция, выполненная колопроктологами, в сравнении с таковой, проведенной хирургами общей практики [12].

Недостатками нашей работы могут являться ее ретроспективный характер, отсутствие пересмотра гистологического материала в современных патоморфологических условиях, невозможность оценки

такого прогностического фактора, как уровень раково-эмбрионального антигена до и после хирургического вмешательства.

Несмотря на недостатки, по результатам работы можно четко озвучить необходимость как улучшения работы администрации клиник с целью внесения изменений в организацию работы патоморфологических отделений лечебных учреждений, как и непрерывного аудита для повышения качества хирургического пособия больных РТК ранних стадий. Такой подход определит улучшение показателей выживаемости пациентов без необходимости закупок дорогостоящих противоопухолевых лекарственных препаратов, так как большинство больных со II стадией не будут нуждаться в проведении адъювантной химиотерапии.

Выводы

Таким образом, руководствуясь анализом результатов лечения больных со II стадией РТК, находившихся под наблюдением, мы рекомендуем удалять/изучать как минимум 12, а лучше 13 ЛУ с целью адекватного стадирования. В случае наличия факторов прогрессирования, таких как удаление <13 ЛУ и/или степень инвазии в стенку кишки Т4, рассматривается назначение адъювантной химиотерапии. Также в повседневной практике можно использовать оценку риска прогрессирования при II стадии из исследования MOSAIC.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. André T., de Gramont A., Vernerey D. et al. Adjuvant Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin in Stage II to III Colon Cancer: Updated 10-Year Survival and Outcomes According to BRAF Mutation and Mismatch Repair Status of the MOSAIC Study. *J Clin Oncol* 2015;33(35):4176–87. PMID: 26527776. DOI: 10.1200/JCO.2015.63.4238.
2. Fielding L.P., Arsenault P.A., Chapuis P.H. et al. Clinicopathological staging for colorectal cancer: an International Documentation System (IDS) and an International Comprehensive Anatomical Terminology (ICAT). *J Gastroenterol Hepatol* 1991;6(4):325–44. PMID: 1912440.
3. Pickren J.W. Current concepts in cancer. Nodal clearance and detection. *JAMA* 1975;231(9):969–71. PMID: 1173109.
4. Cawthorn S.J., Gibbs N.M., Marks C.G. Clearance technique for the detection of lymph nodes in colorectal cancer. *Br J Surg* 1986;73(1):58–60. PMID: 3512023.
5. Scott K.W., Grace R.H. Detection of lymph node metastases in colorectal carcinoma before and after fat clearance. *Br J Surg* 1989;76(11):1165–7. PMID: 2688803.
6. Nelson H., Petrelli N., Carlin A. et al. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst* 2001;93(8):583–96. PMID: 11309435.
7. Chang G.J., Rodriguez-Bigas M.A., Skibber J.M., Moyer V.A. Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(6):433–41. PMID: 17374833. DOI: 10.1093/jnci/djk092.
8. Porter G.A., Urquhart R., Bu J. et al. The impact of audit and feedback on nodal harvest in colorectal cancer. *BMC Cancer* 2011;11:2. PMID: 21199578. DOI: 10.1186/1471-2407-11-2.
9. Del Paggio J.C., Nanji S., Wei X. et al. Lymph node evaluation for colon cancer in routine clinical practice: a population-based study. *Curr Oncol* 2017;24(1):e35–43. PMID: 28270730. DOI: 10.3747/co.24.3210.
10. Rivadulla-Serrano M.I., Martínez-Ramos D., Armengol-Carrasco M. et al. Impact of the total number of harvested lymph nodes after colon cancer resections on survival in patients without involved lymph node. *Rev Esp Enferm Dig* 2010;102:296–301. PMID: 20524756.
11. Peebles C., Shellnut J., Wasvary H. et al. Predictive factors affecting survival in stage II colorectal cancer: is lymph node harvesting relevant? *Dis Colon Rectum* 2010;53(11):1517–23. PMID: 20940600. DOI: 10.1007/DCR.0b013e3181f20116.
12. Moro-Valdezate D., Pla-Mart V., Martín-Arevalo J. et al. Factors related to lymph node harvest: does a recovery of more than 12 improve the outcome of colorectal cancer? *Colorectal Dis* 2013;15(10):1257–66. PMID: 24103076. DOI: 10.1111/codi.12424.

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

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

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Прогностическое значение уровня экспрессии Вах в ткани первичной опухоли толстой кишки у больных метастатическим колоректальным раком, получивших в 1-й линии лекарственного лечения новый режим химиотерапии на основе тройной комбинации: иринотекан + оксалиплатин + длительная инфузия 5-фторурацила

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

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

Контакты: Анна Дмитриевна Даренская darenskaya@bk.ru

Цель исследования — оценить прогностическое значение уровня экспрессии Вах в ткани первичной опухоли толстой кишки у больных метастатическим колоректальным раком (мКРР), получивших в 1-й линии лекарственного лечения новый режим химиотерапии (ХТ) на основе тройной комбинации: иринотекан + оксалиплатин + длительная инфузия 5-фторурацила.

Материалы и методы. В исследование включали пациентов с мКРР, ранее не получавших лекарственного лечения по поводу диссеминированной болезни, с морфологически (гистологически) верифицированным диагнозом аденокарциномы толстой кишки и получивших в рамках настоящего исследования в качестве 1-й линии лекарственного лечения новый, разработанный нами, режим ХТ на основе тройной комбинации: иринотекан + оксалиплатин + длительная инфузия 5-фторурацила. Проводили оценку непосредственных и отдаленных результатов лечения. Иммуногистохимическим методом в ткани первичной опухоли толстой кишки (биопсийном/операционном материале), полученной до начала 1-й линии лекарственной терапии, проводили оценку уровня экспрессии молекулярно-биологического маркера Вах. Полученные данные по экспрессии Вах были сопоставлены с непосредственными и отдаленными результатами лечения.

Результаты. У 17 из 20 включенных в исследование больных мКРР иммуногистохимическим методом проведен анализ экспрессии Вах в ткани первичной опухоли толстой кишки, ассоциации данного маркера с прогнозом течения заболевания. При анализе влияния экспрессии маркера в опухоли на время до прогрессирования у больных мКРР на фоне 1-й линии ХТ с использованием тройной комбинации обнаружено, что высокая экспрессия Вах является благоприятным фактором, прогнозирующим увеличение времени до прогрессирования: медиана времени до прогрессирования у больных с гиперэкспрессией Вах в опухоли была достоверно выше, чем у пациентов с низкой экспрессией Вах или ее отсутствием — $15,7 \pm 3,38$ мес против $8,6 \pm 0,6$ мес, $p = 0,012$. При анализе влияния экспрессии Вах в опухоли на общую выживаемость (ОВ) больных мКРР отмечено увеличение ОВ в группе пациентов с гиперэкспрессией Вах (при медиане наблюдения $17,3 \pm 2,54$ мес медиана ОВ не достигнута, среднее значение — $31,26 \pm 2,85$ мес) по сравнению с группой больных с низкой экспрессией Вах или ее отсутствием (медиана ОВ составила $13,60 \pm 3,03$ мес), $p = 0,021$.

Выводы. По нашим данным, гиперэкспрессия Вах в ткани первичной опухоли толстой кишки показала себя как фактор благоприятного прогноза выживаемости без прогрессирования и ОВ для больных мКРР, получивших в 1-й линии лекарственного лечения новый режим ХТ на основе тройной комбинации.

Ключевые слова: молекулярно-биологические маркеры, Вах, метастатический колоректальный рак, 1-я линия лекарственного лечения, химиотерапия, иринотекан, оксалиплатин, 5-фторурацил

Для цитирования: Даренская А.Д., Доброва Н.В., Степанова Е.В. Прогностическое значение уровня экспрессии Вах в ткани первичной опухоли толстой кишки у больных метастатическим колоректальным раком, получивших в 1-й линии лекарственного лечения новый режим химиотерапии на основе тройной комбинации: иринотекан + оксалиплатин + длительная инфузия 5-фторурацила. Онкологическая колопроктология 2019;9(1):51–9.

DOI: 10.17650/2220-3478-2019-9-1-51-59

Prognostic value of Bax expression in the primary colon tumor of patients with metastatic colorectal cancer receiving first-line treatment with a triple combination of irinotecan + oxaliplatin + long-term infusion of 5-fluorouracil

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

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

Objective: to evaluate the prognostic value of Bax expression in the primary colon tumor of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) receiving first-line treatment with a triple combination of irinotecan + oxaliplatin + long-term infusion of 5-fluorouracil.

Materials and methods. The study included patients with mCRC (morphologically (histologically) verified diagnosis of colonic adenocarcinoma) that have never received treatment for disseminated disease. Study participants received a new first-line treatment regimen with a triple combination of irinotecan + oxaliplatin + long-term infusion of 5-fluorouracil. We evaluated both short-term and long-term treatment outcomes. We also assessed the level of Bax expression in primary tumor samples (biopsy/surgery specimens) collected prior to initiation of first-line treatment using immunohistochemical methods. We analyzed the correlation between the levels of Bax expression and short-term/long-term treatment outcomes.

Results. Seventeen out of 20 mCRC patients included in the study were tested for Bax expression in the primary tumor using immunohistochemical staining. The analysis of correlation between Bax expression in tumor tissue and time-to-progression in patients with mCRC receiving first-line treatment with a triple combination of drugs demonstrated that high Bax expression was a favorable prognostic factor associated with longer time-to-progression. Median time-to-progression was significantly longer in patients with Bax overexpression than in those with low levels of Bax expression or no expression: 15.7 ± 3.38 months vs 8.6 ± 0.6 months, $p = 0.012$. When analyzing the impact of Bax expression on the overall survival (OS) in patients with mCRC, we found that patients with Bax overexpression demonstrated better OS (median follow-up time 17.3 ± 2.54 ; OS was not reached; mean value 31.26 ± 2.85 months) than patients with low Bax expression or no expression (median OS 13.60 ± 3.03 months), $p = 0.021$.

Conclusion. Our results suggest that Bax overexpression in the primary colon tumor is a favorable prognostic factor associated with longer progression-free survival and OS in mCRC patients receiving first-line treatment with a triple combination of drugs.

Key words: molecular biomarkers, Bax, metastatic colorectal cancer, first-line treatment, chemotherapy, irinotecan, oxaliplatin, 5-fluorouracil

For citation: Darenskaya A.D., Dobrova N.V., Stepanova E.V. Prognostic value of Bax expression in the primary colon tumor of patients with metastatic colorectal cancer receiving first-line treatment with a triple combination of irinotecan + oxaliplatin + long-term infusion of 5-fluorouracil. *Onkologicheskaya Koloproktologiya = Colorectal Oncology* 2019;9(1):51–9.

Введение

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что использование клинико-морфологических характеристик (гистологическое строение опухоли, степень ее дифференцировки (G), глубина инвазии опухоли в кишечную стенку, инвазия лимфатических и кровеносных сосудов, статус лимфатических узлов, лимфоидная инфильтрация в опухоли, уровень опухолеассоциированных антигенов и др.) является недостаточным для прогнозирования течения заболевания и предсказания эффекта проводимой терапии у больных колоректальным раком (КРР) [1–6]. Агрессивность опухолевого процесса не всегда определяется этими критериями и может значительно различаться у пациентов со сходными клиническими и морфологическими признаками заболевания. Предполагается, что эти различия обусловлены молекулярно-биологическими особенностями опухолей и являются дополнительными факторами, прогнозирующими выживаемость больных метастатическим колоректальным раком (мКРР) [7–21].

Целью настоящего исследования была оценка прогностического значения уровня экспрессии Вах в ткани первичной опухоли толстой кишки у больных мКРР, получивших в 1-й линии лекарственного лечения новый режим химиотерапии (ХТ) на основе тройной комбинации: иринотекан (Iri) + оксалиплатин (Оха) + длительная инфузия 5-фторурацила (5-FU).

Материалы и методы

В настоящее исследование включали пациентов с мКРР, ранее не получавших лекарственного лечения по поводу диссеминированной болезни,

с морфологически (гистологически) верифицированным диагнозом аденокарциномы толстой кишки и получивших в рамках настоящего исследования в качестве 1-й линии лекарственного лечения в отделении химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России новый, разработанный нами, высокоэффективный режим ХТ на основе тройной комбинации: Iri 100 мг/м² поверхности тела, внутривенно капельно, 90-минутная инфузия, дни 1 и 15 + Оха 65 мг/м² поверхности тела, внутривенно капельно, 2-часовая инфузия, дни 1 и 15 (после инфузии Iri) + 5-FU 200 мг/м²/сут, длительная непрерывная 14-дневная внутривенная инфузия с использованием помпы (№ 2) со скоростью 2 мл/ч. Интервал – 2 нед. Начало очередного курса – с 29-го дня [22–26].

Проводили оценку непосредственных и отдаленных результатов лечения.

Письменное информированное согласие пациента на участие в исследовании должно было быть получено до выполнения любых связанных с исследованием оценок или процедур.

Критериями включения в исследование также являлись удовлетворительное общее состояние пациентов (функциональный статус по шкале Восточной объединенной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 0–2 балла), нормальные показатели функции кроветворения, печени и почек, отсутствие серьезной сопутствующей патологии.

До начала лечения всем больным проводили морфологическую (гистологическую) верификацию диагноза аденокарциномы толстой кишки. С целью

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

ИГХ-методом в ткани первичной опухоли толстой кишки (биопсийном или операционном материале), полученной до начала 1-й линии лекарственной терапии, проводили оценку уровня экспрессии молекулярно-биологического маркера (МБМ) Вах (Bcl-2 associated x protein) — проапоптотического белка (активатора апоптоза).

Для ИГХ-исследования использовали зафиксированные в формалине и залитые парафином образцы опухолевой ткани, предназначенные для стандартного морфологического исследования. ИГХ-анализ проводили на серийных срезах с парафиновых блоков, содержащих ткань первичной опухоли толстой кишки, полученной до начала 1-й линии лекарственной терапии, в лаборатории биомаркеров и механизмов опухолевого ангиогенеза НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Данные об образцах опухолевой ткани, поступивших в лабораторию, заносили в отчетный журнал. В работе использованы первичные антитела фирмы Dako, разведение 1:5000, буфер для «демаскировки» антигенов — 10 мМ цитратный буфер (pH 6,0).

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

первичных антител стекла промывали 2 раза по 5 мин в фосфатном буфере. Инкубацию со вторыми антителами, мечеными пероксидазой и стрептавидином с использованием LSAB-набора (Dako), проводили при комнатной температуре в течение 20 мин, затем срезы промывали 2 раза по 5 мин.

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

Для дальнейшего сравнительного ИГХ-исследования выделяли 2 основных уровня иммунореактивности: низкий уровень, или редуцированная экспрессия Вах в опухоли (Вах⁻), и высокий уровень, или гиперэкспрессия Вах (Вах⁺). Используемые в работе критерии оценки уровня экспрессии Вах и разделения опухолей на положительные и отрицательные по экспрессии данного маркера были взяты из источников литературы [27]. Опухоль считали отрицательной по Вах, если в ткани опухоли отсутствовала цитоплазматическая реактивность с антителами или количество окрашенных клеток было $< 25\%$, и положительной по Вах, если наблюдалось значимое окрашивание цитоплазмы $> 25\%$ опухолевых клеток.

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

Одним из первичных критериев для оценки непосредственной эффективности ХТ являлся ответ на проводимое лечение, который оценивали на основании критериев RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors), редакция 1.1 [28] (с периодичностью каждые 2 мес).

Частота объективного ответа (ЧОО) опухоли на лекарственное лечение определялась как доля больных, удовлетворяющих соответствующим критериям (полная регрессия (ПР) + частичная регрессия (ЧР)) ответа при солидных опухолях (RECIST, редакция 1.1) [28], от общего числа пациентов.

Понятие контроля над болезнью объединяло частоту ПР, ЧР и стабилизации болезни (СБ).

Критерием оценки отдаленных результатов лечения являлась ОВ, которая определялась временным интервалом от даты начала лекарственного лечения по поводу метастатической болезни и до даты смерти (по любой причине) пациента или даты последнего контакта с ним (в случае выбывших из-под наблюдения пациентов) [29].

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

Длительность наблюдения за пациентами исчислялась от даты начала лекарственного лечения по поводу диссеминированной болезни до даты последней явки или смерти.

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

Статистический анализ и графическое оформление полученных результатов проводили на персональном компьютере с помощью известных статистических методов при использовании пакета статистических программ SPSS (v. 13.0. и v. 21.0. for Windows). Производили расчет медианы времени до соответствующего события с двусторонними 95 % доверительными интервалами (ДИ). Сравнение больных, характеристик опухолей, распространенности заболевания и определение статистической достоверности различий (p) значений признаков в группах проводили с помощью теста χ^2 , для малых выборок рассчитывали непараметрический точный критерий Фишера. Различия между показателями считали статистически достоверными при $p < 0,05$ (95 % точности). Корреляционный анализ проводили с помощью коэффициента корреляции Пирсона и коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Расчет выживаемости больных проводили методом Каплана–Мейера. Взаимосвязь экспрессии Вах с выживаемостью больных мКРР также оценивали методом Каплана–Мейера. Проводили построение кривых выживаемости по Каплану–Мейеру. Достоверность различий в ОВ и ВБП между группами оценивали с помощью *log-rank*-теста. Различия между группами считали достоверными при $p < 0,05$. Для оценки

независимости признаков и расчета сравнительного риска использовали модель пропорционального регрессионного анализа Кокса.

Результаты

Из 20 включенных в исследование больных мКРР нами была выделена подгруппа из 17 пациентов с образцами опухолевой ткани, доступной для проведения ИГХ-исследования. Детальная клинико-морфологическая характеристика включенных в исследование больных мКРР, в опухолевой ткани которых до начала 1-й линии лекарственной терапии (режима ХТ на основе тройной комбинации: Iгi + Оха + длительная инфузия 5-FU) изучена экспрессия Вах ($n = 17$), представлена в таблице.

Оценка эффективности режима ХТ на основе тройной комбинации: Iгi + Оха + длительная инфузия 5-FU в 1-й линии лекарственной терапии проведена у всех 20 (100 %) больных мКРР. Оценка эффективности лечения проводилась у больных, получивших 2 и более курсов ХТ.

Из 20 больных мКРР, получивших в качестве 1-й линии лекарственного лечения ХТ на основе тройной комбинации: Iгi + Оха + длительная инфузия 5-FU, ПР зарегистрирована у 2 (10 %) больных (живы >3 лет), ЧР – у 15 (75 %). Таким образом, ЧОО опухоли на лечение (ПР + ЧР) составила 85 % ($n = 17$). Длительная стабилизация болезни (СБ ≥ 6 мес) достигнута у 2 (10 %) больных, причем у 1 из них отмечено уменьшение размеров контрольных очагов на 25,2 % по критериям RECIST. Контроль над болезнью (ПР + ЧР + СБ ≥ 6 мес) осуществлен в 95 % случаев ($n = 19$). Неэффективным лечение оказалось только у 1 больного (на фоне достигнутой СБ ПЗ обнаружено в течение 6 мес от начала 1-й линии лечения) (СБ <6 мес). При этом следует отметить, что при значительных размерах множественных метастазов в печени и легких ни у одного из 20 пациентов не было зарегистрировано рефрактерности к проводимой терапии (раннего ПЗ, зафиксированного при первом контрольном обследовании в течение 2 мес от начала 1-й линии лечения).

Разработанный новый режим 1-й линии ХТ позволил достичь высоких показателей выживаемости. При медиане длительности наблюдения за 20 больными от начала 1-й линии лекарственной терапии $17,3 \pm 2,54$ мес (95 % ДИ 12,31–22,29) и среднем сроке наблюдения $25,85 \pm 2,89$ мес (95 % ДИ 20,18–31,51) (от 8 до 35,8 мес) ПЗ после 1-й линии лечения отмечено у 14 (70 %) больных (на момент проведения статистического анализа). Медиана времени до прогрессирования (ВДП) достигла $10,8 \pm 2,13$ мес (95 % ДИ 6,62–14,98) (от 3 до 34,3 мес). Медиана ОВ не достигнута, так как на момент проведения анализа 13 (65 %) из 20 больных живы, продолжают лечение и/или наблюдение, 3 (23,1 %) из которых не имеют признаков болезни. Умерли от ПЗ 7 (35 %) больных. Показатель

Клинико-морфологическая характеристика больных метастатическим колоректальным раком, в опухолевой ткани которых до начала 1-й линии лекарственной терапии (режима химиотерапии на основе тройной комбинации: иринотекан + оксалиплатин + длительная инфузия 5-фторурацила) изучена экспрессия Bax ($n = 17$)

Clinical and morphological characteristics of patients with metastatic colorectal cancer tested for Bax expression in their tumor tissue prior to initiation of first-line treatment (triple combination chemotherapy with irinotecan + oxaliplatin + long-term infusion of 5-fluorouracil) ($n = 17$)

Параметр Parameter	Значение Value
Медиана возраста больных, $m \pm M$, лет Median age, $m \pm M$, years	60,5 $\pm$ 7,4 (от 43 до 73) (range: 43 to 73)
Локализация первичной опухоли, n (%): Primary tumor location, n (%):	
прямая кишка rectum	6 (35,3)
ободочная кишка colon	10 (58,8)
первично-множественный синхронный рак толстой кишки multiple primary synchronous colon cancer	1 (5,9)
Первичная опухоль (pT) (в соответствии с TNM), n (%): Primary tumor stage (pT) (according to TNM classification), n (%):	
T2	1 (5,9)
T3	10 (58,8)
T4	3 (17,65)
Tx (в связи с неудаленной первичной опухолью данных для оценки глубины ее прорастания в кишечную стенку недостаточно) Tx (since the primary tumor was not removed, the depth of its invasion into the intestinal wall could not be assessed)	3 (17,65)
Лимфатические узлы (pN) (в соответствии с TNM), n (%): Lymph node involvement (pN) (according to TNM classification), n (%):	
N0 (поражения метастазами регионарных лимфатических узлов нет) N0 (no regional lymph node metastasis)	4 (23,5)
N1 (метастазы в 1–3 регионарных лимфатических узлах) N1 (metastases in 1–3 regional lymph nodes)	2 (11,8)
N2 (метастазы в 4 и более регионарных лимфатических узлах) N2 (metastases in ≥ 4 regional lymph nodes)	7 (41,2)
Nx (данных для оценки регионарных лимфатических узлов недостаточно) Nx (regional lymph nodes could not be assessed)	4 (23,5)
Гистологическая форма и степень дифференцировки (G) первичной опухоли*, n (%): Histological type and differentiation grade (G) of the primary tumor*, n (%):	
высокодифференцированная аденокарцинома (G_1) well differentiated adenocarcinoma (G_1)	2 (11,8)
умеренно дифференцированная аденокарцинома (G_2) moderately differentiated adenocarcinoma (G_2)	12 (70,5)
низкодифференцированная аденокарцинома (G_3) poorly differentiated adenocarcinoma (G_3)	1 (5,9)
аденокарцинома без уточнения степени дифференцировки adenocarcinoma with unknown differentiation grade	2 (11,8)
RAS-статус опухоли, n (%): Tumor RAS mutation status, n (%):	
«дикий» wild type	6 (35,3)
мутированный mutant	11 (64,7)
Удаленная первичная опухоль, n (%) Removed primary tumor, n (%)	12 (70,5)
Выявление отдаленных метастазов колоректального рака, n (%): Identification of distant colorectal cancer metastases, n (%):	
синхронно (диагноз метастатического колоректального рака установлен одновременно с обнаружением первичной опухоли или в течение первых 3 мес после ее удаления) (≤ 3 мес) synchronous (the diagnosis of metastatic colorectal cancer was established simultaneously with the detection of the primary tumor or within the first 3 months after its removal)	15 (88,2)
метастазно (≥ 3 мес после радикального оперативного вмешательства на первичной опухоли) metachronous (≥ 3 months after radical surgery for primary tumor)	2 (11,8)

Окончание таблицы
End of the table

Параметр Parameter	Значение Value
Локализация отдаленных метастазов, n (%): Location of distant metastases, n (%):	
изолированное поражение легких lungs (isolated lesion)	1 (5,9)
изолированное поражение печени liver (isolated lesion)	9 (52,9)
печень + метастатическое поражение других органов liver + metastases to other organs	7 (41,2)
Исходный уровень раково-эмбрионального антигена до начала химиотерапии (нг/мл), n (%): Baseline level of oncofetal antigen prior to chemotherapy initiation (ng/mL), n (%):	
норма (<5) normal (<5)	3 (17,7)
5–100	5 (29,4)
101–1000	5 (29,4)
1001–10 000	4 (23,5)

*В ряде случаев в одной и той же опухоли определялись участки различной степени дифференцировки. В этой ситуации в расчет принимали опухоль с более низкой степенью дифференцировки (это же касается и пациента с первично-множественными синхронными опухолями толстой кишки).

*Some patients had non-homogenous tumors that demonstrated various degrees of differentiation in different areas. In such cases, we considered the tumor with a lower degree of differentiation (the same applies to the patient with multiple primary synchronous colon tumors).

1-летней ОВ составил 88,9 %. Двое (10 %) больных, наблюдавшихся <1 года (8,0–11,2 мес) с момента начала 1-й линии ХТ на основе тройной комбинации, были исключены из анализа данных 1-летней ОВ.

У 13 (76,5 %) из 17 включенных в исследование больных мКРР, получивших в качестве 1-й линии лекарственного лечения новый режим ХТ на основе тройной комбинации, в ткани первичной опухоли толстой кишки наблюдалась высокая экспрессия Вах (рис. 1).

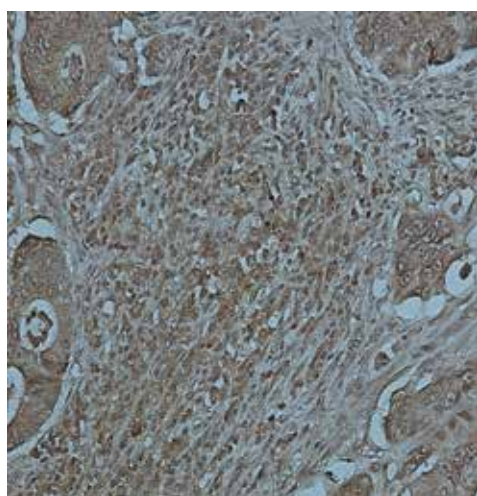


Рис. 1. Иммуногистохимическое исследование: высокая экспрессия Вах (3⁺) в опухолевой ткани рака толстой кишки. Наличие цитоплазматического окрашивания высокой интенсивности 100 % опухолевых клеток

Fig. 1. Immunohistochemical examination: high level of Bax expression (3⁺) in colon tumor tissue. Highly intensive cytoplasmic staining in 100 % of tumor cells

Полученные в нашем исследовании данные по экспрессии Вах были сопоставлены с непосредственными и отдаленными результатами лекарственного лечения (ЧОО, ВДП, ОВ).

Оценить влияние экспрессии маркера в опухоли у 17 больных мКРР на непосредственную клиническую эффективность 1-й линии ХТ на основе тройной комбинации не представлялось возможным, так как подгруппы оказались неравнозначны по числу пациентов (объективный эффект наблюдался у 15 больных, СБ – у 2 больных).

При анализе влияния экспрессии Вах в опухоли на ВДП заболевания у больных мКРР на фоне 1-й линии ХТ с использованием тройной комбинации обнаружено, что высокая экспрессия Вах является благоприятным фактором, прогнозирующим увеличение ВДП: медиана ВДП после 1-й линии ХТ на основе тройной комбинации у больных с гиперэкспрессией Вах в опухоли (Вах⁺) была достоверно выше, чем у пациентов с низкой экспрессией Вах или ее отсутствием (Вах⁻) – 15,7 ± 3,38 мес (95 % ДИ 9,07–22,33) против 8,6 ± 0,6 мес (95 % ДИ 7,42–9,78) (ПЗ – у 8 (61,5 %) из 13 больных и у всех 4 (100 %) пациентов соответственно), $p = 0,012$ (рис. 2а).

При анализе корреляции экспрессии Вах в опухоли с ОВ выявлено увеличение ОВ больных мКРР с гиперэкспрессией Вах в опухоли (при медиане наблюдения 17,3 ± 2,54 мес медиана ОВ не достигнута (на момент анализа данных 11 (84,6 %) из 13 больных живы, продолжают лечение и/или наблюдение), среднее значение – 31,26 ± 2,85 мес (95 % ДИ 25,67–36,85)) по сравнению с пациентами, у которых отмечалась

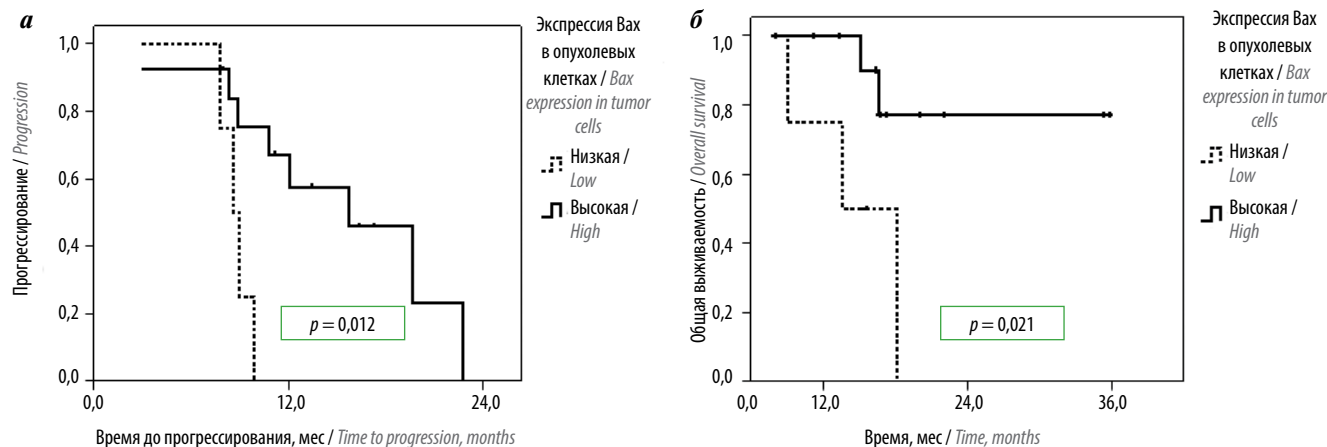


Рис. 2. Время до прогрессирования (а) и общая выживаемость (б) больных метастатическим колоректальным раком в зависимости от экспрессии Вах в ткани первичной опухоли

Fig. 2. Time to progression (a) and overall survival (б) of patients with metastatic colorectal cancer depending on the level of Bax expression in the primary tumor

низкая экспрессия Вах или ее отсутствие (жив лишь 1 (25 %) из 4 пациентов) (медиана ОВ составила 13,60 ± 3,03 мес (95 % ДИ 7,66–19,55)), $p = 0,021$ (рис. 2б).

Таким образом, по нашим данным, гиперэкспрессия Вах в ткани первичной опухоли толстой кишки показала себя как фактор благоприятного прогноза ВБП и ОВ больных мКРР, получивших в качестве 1-й линии лекарственного лечения новый режим ХТ на основе тройной комбинации: Iгi + Оха + длительная инфузия 5-FU.

Обсуждение

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

Более того, спектр молекулярных нарушений настолько широк, что может существенно варьировать

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

В результате проведенного нами исследования изучено прогностическое значение уровня экспрессии Вах в ткани первичной опухоли толстой кишки у больных мКРР: проанализировано влияние экспрессии Вах в опухоли на ВБП и ОВ больных мКРР. В нашей работе было установлено, что у больных мКРР, получивших в 1-й линии лекарственного лечения режим ХТ на основе тройной комбинации: Iгi + Оха + длительная инфузия 5-FU, высокая экспрессия маркера в ткани первичной опухоли толстой кишки коррелировала с увеличением ВДП ($p = 0,012$), а также являлась фактором благоприятного прогноза ОВ ($p = 0,021$). Следует подчеркнуть, что впервые в мире получены сведения о корреляции экспрессии Вах в ткани первичной опухоли толстой кишки и эффективности режима 1-й линии ХТ на основе тройной комбинации: Iгi + Оха + длительная инфузия 5-FU у больных мКРР, и, как следствие, продемонстрирована возможность использования данного МБМ для оценки течения

опухолевого процесса и прогноза ВБП и ОВ данной группы больных.

На основании полученных в работе результатов выделены группы благоприятного и неблагоприятного прогноза течения опухолевого процесса. Разделение пациентов с диссеминированным КРР по прогнозу заболевания позволяет выбрать оптимальную лечебную тактику. Принадлежность пациента (по результатам оценки уровня экспрессии Вах) к группе неблагоприятного прогноза диктует необходимость более тщательной программы диагностических мероприятий, проведения расширенного объема контрольных обследований, использования дополнительных методов лечения (т. е. применения мультидисциплинарного подхода) и, возможно, выбора более агрессивной тактики лечения. Таким образом, нами разработан подход для индивидуализации ХТ пациентов с диссеминированным КРР на основе оценки уровня экспрессии Вах.

При изучении экспрессии Вах в ткани первичной опухоли толстой кишки у больных мКРР, получивших в 1-й линии лекарственного лечения режим ХТ на основе тройной комбинации, нами были получены новые молекулярно-биологические характеристики злокачественных опухолей толстой кишки, которые дополняют фундаментальные и клинические представления об этом заболевании и определяют необходимость создания новых терапевтических подходов к лечению злокачественных опухолей на рациональной основе. Полученные нами данные имеют большое значение для планирования направления дальнейших исследований.

Выводы

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

Проведенное нами исследование позволило на основании полученных данных выделить маркер (Вах), который в перспективе может быть использован в реальной клинической практике для индивидуального прогнозирования течения заболевания у больных мКРР. Однако, учитывая относительно небольшое число больных, включенных в наше исследование, необходимо дальнейшее изучение и подтверждение выявленных нами закономерностей для более точного прогнозирования и улучшения результатов лечения опухолей данной локализации.

Кроме того, взаимодействие различных маркеров и их суммарная значимость для прогноза течения заболевания остаются недостаточно изученными. Нужны дополнительные комплексные исследования экспрессии МБМ для более точного определения их клинической значимости. Исследование комплекса маркеров поможет с большей точностью оценить метастатический потенциал опухоли и ее агрессивность. Дальнейшие разработки в этой области помогут разрешить оставшиеся вопросы и оптимизировать лечебные подходы в отношении разных групп пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Baldus S.E. Clinical, pathological and molecular prognostic factors in colorectal carcinomas. *Pathologie* 2003;24(1):49–60. PMID: 12601478. DOI: 10.1007/s00292-002-0592-7.
2. Bianco A.R., Carlomagno C., de Laurentiis M. et al. Prognostic factors in human colorectal cancer. *Tumori* 1997;83(1 Suppl):S15–8.
3. McLeod H.L., Murray G.I. Tumour markers of prognosis in colorectal cancer. *Br J Cancer* 1999;79(2):191–203. PMID: 9888457. DOI: 10.1038/sj.bjc.6690033.
4. Piard F., Martin L., Chapusot C. et al. New histologic prognostic factors in colorectal cancer. *Gastroenterol Clin Biol* 2002;26(Suppl 5):B62–73. PMID: 12068272.
5. Yamada H., Kondo S., Okushiba S. et al. Analysis of predictive factors for recurrence after hepatectomy for colorectal liver metastases. *World J Surg* 2001;25(9):1129–33.
6. Онкология: Учебник с компакт-диск. Под ред. В.И. Чиссова, С.Л. Дарьяловой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 560 с. [Oncology: educational guidance with a CD. Ed. by V.I. Chissov, S.L. Daryalova. Moscow: GEOTAR-Media, 2007. 560 p. (In Russ.)].
7. Даренская А.Д., Доброва Н.В., Хоченков Д.А., Степанова Е.В. Прогностическое значение уровня экспрессии е-кадгерина в ткани первичной опухоли толстой кишки у больных метастатическим колоректальным раком, получивших в первой линии лекарственного лечения новый режим химиотерапии на основе тройной комбинации: иринотекан + оксалиплатин + длительная инфузия 5-фторурацила. *Фарматека* 2018;7(360):89–96. [Darenskaya A.D., Dobrova N.V., Khochenkov D.A., Stepanova E.V. Prognostic value of E-cadherin expression in the primary colon tumor in patients with metastatic colorectal cancer who received first-line chemotherapy with irinotecan + oxaliplatin + long-term infusion of 5-fluorouracil. *Farmateka* = *Pharmateka* 2018;7(360):89–96. (In Russ.)].
8. Даренская А.Д., Доброва Н.В., Степанова Е.В. Влияние гиперэкспрессии топоизомеразы IIα в ткани первичной опухоли толстой кишки на прогноз у больных метастатическим колоректальным раком. *Онкологическая колопроктология* 2018;8(3):26–35. DOI: 10.17650/2220-3478-2018-8-3-26-35. [Darenskaya A.D., Dobrova N.V., Stepanova E.V. Impact of topoisomerase IIα overexpression in the primary colon tumor on the prognosis of metastatic colorectal cancer. *Onkologicheskaya koloproktologiya* = *Colorectal oncology* 2018;8(3):26–35. (In Russ.)].
9. Даренская А.Д., Доброва Н.В., Степанова Е.В. Топоизомераза IIα (TopoIIα) как фактор прогноза у больных метастатическим колоректальным раком, получивших в I линии лекарственного лечения режим х/т на основе оксалиплатина + капецитабина. *Злокачественные опухоли* 2018;8(3 Suppl 1):155. [Darenskaya A.D., Dobrova N.V., Stepanova E.V. Topoisomerase IIα (TopoIIα) as

- a prognostic factor in patients with metastatic colorectal cancer receiving first-line treatment with oxaliplatin + capecitabine. *Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumors* 2018;8(3 Suppl 1):155. (In Russ.).
10. Даренская А.Д., Доброва Н.В., Степанова Е.В. Молекулы межклеточной адгезии (е-кадгерин, β-катенин) при колоректальном раке: характеристика; роль в механизмах опухолевой инвазии, метастазирования и регуляции опухолевого прогрессирования; влияние на прогноз (обзор литературы). *Фарматека* 2018;7(360):33–9. [Darenskaya A.D., Dobrova N.V., Stepanova E.V. Intercellular adhesion molecules (E-cadherin, β-catenin) in colorectal cancer: characteristics; their role in tumor invasion, metastasis, and regulation of tumor progression; effect on prognosis (literature review). *Farmateka = Pharmateca* 2018;7(360):33–9. (In Russ.).]
11. Adachi Y., Inomata M., Kakisako K. et al. Histopathologic characteristics of colorectal cancer with liver metastasis. *Dis Colon Rectum* 1999;42(8):1053–6. PMID: 10458130.
12. Adachi Y., Yasuda K., Kakisako K. et al. Histopathologic criteria for local excision of colorectal cancer: multivariate analysis. *Ann Surg Oncol* 1999;6(4):385–8.
13. Ahmed F.E., Vos P.W., Holbert D. Modeling survival in colon cancer: a methodological review. *Mol Cancer* 2007;6(1):15.
14. Bendardaf R., Lammlum H., Pyrhonen S. Prognostic and predictive molecular markers in colorectal carcinoma. *Anticancer Res* 2004;24(4):2519–30.
15. Compton C.C. Colorectal carcinoma: diagnostic, prognostic, and molecular features. *Mod Pathol* 2003;16(4):376–88.
16. 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.
17. Forte A., D'Urso A., Gallinaro L.S. et al. Prognostic markers of the epithelial tumors of the large intestine. *Ann Ital Chir* 2002;73(6):587–96. PMID: 12820582.
18. Houlston R.S. What we could do now: molecular pathology of colorectal cancer. *Mol Pathol* 2001;54(4):206–14. PMID: 11477132.
19. Zlobec I., Lugli A. Prognostic and predictive factors in colorectal cancer. *J Clin Pathol* 2008;61(5):561–9. PMID: 18326017. DOI: 10.1136/jcp.2007.054858.
20. Делекторская В.В. Молекулярно-биологические маркеры метастазирования и прогноза при раке толстой кишки. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2007. 23 с. [Delektorskaya V.V. Molecular biomarkers of colon cancer metastasis and prognosis. Summary of thesis ... of doctor of medical sciences. Moscow, 2007. 23 p. (In Russ.).]
21. Кныш В.И. Рак ободочной и прямой кишки. М.: Медицина, 1997. 301 с. [Knysh V.I. Colon and rectal cancer. Moscow: Meditsina, 1997. 301 p. (In Russ.).]
22. Даренская А.Д., Доброва Н.В. Первый опыт применения нового режима химиотерапии на основе тройной комбинации: иринотекан + оксалиплатин + длительная инфузия 5-фторурацила в I линии лекарственной терапии метастатического колоректального рака. *Онкологическая колопроктология* 2018;1:50–66. DOI: 10.17650/2220-3478-2018-8-1-50-66. [Darenskaya A.D., Dobrova N.V. Triple combination of irinotecan + oxaliplatin + 5-fluorouracil as first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer: first experience with a new treatment regimen. *Onkologicheskaya koloproktologiya = Colorectal oncology* 2018;1:50–66. (In Russ.).]
23. Даренская А.Д., Доброва Н.В. Новый режим первой линии химиотерапии метастатического колоректального рака. *Фарматека* 2014;8:57–61. [Darenskaya A.D., Dobrova N.V. New regimen of first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer. *Farmateka = Pharmateca* 2014;8:57–61. (In Russ.).]
24. Darenskaya A., Dobrova N.V., Lichinitser M.R. Oxaliplatin, irinotecan, and fluorouracil in the prolonged regimen for the first-line therapy of metastatic colorectal cancer: New therapy regimen. *J Clin Oncol* 2015;33(Suppl):e14617.
25. Даренская А.Д. Первая линия лекарственной терапии метастатического колоректального рака. Новый режим лечения. Прогностическая значимость молекулярно-биологических маркеров. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2017. 34 с. [Darenskaya A.D. First-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer. New treatment regimen. Prognostic value of molecular biomarkers. Summary of thesis ... of candidate of medical sciences. Moscow, 2017. 34 p. (In Russ.).]
26. Даренская А.Д., Доброва Н.В., Жукова Л.Г. и др. Клинический случай успешного лечения метастатического колоректального рака с достижением полного патоморфологического ответа (первая линия химиотерапии). *Фарматека* 2016;8:93–9. [Darenskaya A.D., Dobrova N.V., Zhukova L.G. et al. Successful treatment of metastatic colorectal cancer with achieving complete pathological response (first-line chemotherapy): a case report. *Farmateka = Pharmateca* 2016;8:93–9. (In Russ.).]
27. Степанова Е.В. Клинические и экспериментальные аспекты изучения молекулярно-биологических маркеров при злокачественных новообразованиях. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008. 24 с. [Stepanova E.V. Clinical and experimental aspects of investigating molecular biomarkers in malignant neoplasms. Summary of thesis ... of doctor of medical sciences. Moscow, 2008. 24 p. (In Russ.).]
28. Therasse P., Arbuck S.G., Eisenhauer E.A. et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(3):205–16. PMID: 10655437.
29. Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Center for Biologics Evaluation and Research, 2007.

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

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

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

Роль консервативной терапии в лечении осложненного колоректального рака

А.Я. Ильканич, В.В. Дарвин, Ф.Ш. Алиев, С.В. Полозов

БУ ВО «Сургутский государственный университет»; Россия, 628412 Сургут, проспект Ленина, 1

Контакты: Сергей Владимирович Полозов MDPolozov@gmail.com

Цель исследования — оценка возможности консервативного лечения больных с осложнениями колоректального рака.

Материалы и методы. Исследование обобщает результаты лечения 105 больных с осложнениями колоректального рака, пролеченных на базе Окружной клинической больницы г. Сургута за период 2012–2017 гг. В их числе 86 (81,9 %) пациентов с острой обтурационной кишечной непроходимостью, 11 (10,5 %) — с кровотечением из опухоли толстой кишки, 8 (7,6 %) — с гнойно-септическими осложнениями рака толстой кишки.

Результаты. Комплекс консервативных мероприятий, включающих стентирование толстой кишки, обеспечил восстановление пассажа по пищеварительному тракту у 79,1 % пациентов, что позволило подготовить их к выполнению хирургического вмешательства, тем самым уменьшив риск развития осложнений. В экстренном порядке были оперированы 29 (27,6 %) пациентов: в связи с отсутствием эффекта от консервативной терапии при острой кишечной непроходимости — 18 (17,1 %), в связи с перитонитом — 8 (7,6 %), в связи с рецидивом толстокишечного кровотечения — 3 (2,9 %). Частота летальных исходов составила 13,8 % (n = 4). В отсроченном порядке после успешной консервативной терапии 70 (66,7 %) больных подвергнуты хирургическому лечению в условиях хирургического и онкологического отделений. Послеоперационная летальность составила 1,4 % (n = 1).

Выводы. Комплекс консервативных мероприятий, позволяющий избежать экстренного хирургического вмешательства на ургентном этапе лечения, обеспечивает возможность проведения полноценного хирургического вмешательства в отсроченном порядке в специализированном стационаре с соблюдением принципов онкологического радикализма.

Ключевые слова: осложнения колоректального рака, обтурационная кишечная непроходимость, кровотечение из опухоли толстой кишки, перфоративный рак толстой кишки

Для цитирования: Ильканич А.Я., Дарвин В.В., Алиев Ф.Ш., Полозов С.В. Роль консервативной терапии в лечении осложненного колоректального рака. Онкологическая колопроктология 2019;9(1):60–4.

DOI: 10.17650/2220-3478-2019-9-1-60-64

The role of conservative therapy in the treatment of complicated colorectal cancer

A. Ya. Ilkanich, V.V. Darvin, Ph.Sh. Aliyev, S.V. Polozov

Surgut State University; 1 Prospekt Lenina, Surgut 628412, Russia

Objective: to evaluate the possibilities of conservative treatment of patients with complications of colorectal cancer.

Materials and methods. The study included the results of treatment of 105 patients with complications of colorectal cancer treated on the basis of the District Clinical Hospital of Surgut for the period 2012–2017. Of these, 86 (81.9 %) patients with acute obstructive intestinal obstruction, 11 (10.5 %) patients with bleeding from colon tumors, and 8 (7.6 %) patients with purulent-septic complications of colon cancer.

Results. The complex of conservative measures, including colon stenting, provides restoration of the passage through the digestive tract in 79.1 % of patients, which allows preparing the patient to perform surgery, thereby reducing the risk of complications. Twenty-eight (27.6 %) patients were operated on an emergency basis: due to the lack of effect from conservative therapy for acute intestinal obstruction — 18 (17.1 %) patients, due to peritonitis — 8 (7.6 %), due to recurrent colonic bleeding — 3 (2.9 %) patients. The death rate was 13.8 % (n = 4). In the delayed order after successful conservative therapy, 70 (66.7 %) patients underwent surgical treatment in the surgical and oncology departments. Postoperative mortality was 1.4 % (n = 1).

Conclusion. The complex of conservative measures, which allows avoiding emergency surgical intervention at the urgent stage of treatment, is the basis for carrying out a full-fledged surgical intervention in a delayed procedure in a specialized hospital, observing the principles of oncological radicalism.

Key words: complicated colorectal cancer, bowel obstruction, bleeding from a colon tumor, perforated colonic cancer

For citation: Ilkanich A.Ya., Darvin V.V., Aliyev Ph.Sh., Polozov S.V. The role of conservative therapy in the treatment of complicated colorectal cancer. Onkologicheskaya Koloproktologiya = Colorectal Oncology 2019;9(1):60–4.

Введение

Распространенность колоректального рака в Российской Федерации и в мире постоянно увеличивается [1, 2]. По данным отечественных авторов, в 2016 г. в структуре заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований колоректальный рак занял 2-е место, составив 11,6 и 11,4 % соответственно [2].

Актуальной остается проблема диагностики и лечения осложнений рака толстой кишки. У 20–40 % больных раком толстой кишки наблюдается осложненное течение заболевания, которое в ряде случаев является первым клиническим проявлением патологии. К осложнениям колоректального рака принято относить острую обтурационную кишечную непроходимость, толстокишечное кровотечение, перфорацию толстой кишки, перитонит и местные параканкрозные гнойно-инфекционные процессы [3, 4].

Самым частым осложнением колоректального рака является острая обтурационная кишечная непроходимость.

В структуре острой хирургической патологии частота острой кишечной непроходимости, связанной с колоректальным раком, колеблется от 2,6 до 9,4 % [5, 6]. Перфорация кишки на фоне распада опухоли встречается в 10,4–15,3 % наблюдений, толстокишечное кровотечение — в 4,8–24,9 %, перифокальные гнойно-воспалительные процессы — в 12,8–13,7 % [7–12].

Большое число послеоперационных осложнений и высокая летальность не могут считаться удовлетворительными результатами лечения. Так, частота летальных исходов среди пациентов с осложненным колоректальным раком, оперированных в экстренном порядке, достигает 8,9 % против 3,5 % при хирургическом вмешательстве, выполненном в отсроченном порядке [13].

Несмотря на большое число публикаций, интерес к данной патологии среди хирургического сообщества не ослабевает. Вопросы диагностики, тактики ведения больных, а также выбора объема оперативного вмешательства остаются актуальными темами научных дискуссий в отечественной и зарубежной литературе [14–19].

Цель настоящего исследования — оценка возможности консервативного лечения больных с осложнениями колоректального рака.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное когортное исследование, основанное на анализе результатов лечения больных с осложнениями колоректального рака, пролеченных на базе Окружной клинической больницы г. Сургута за период 2012–2017 гг.

Критерием включения в исследование являлись пациенты с осложнениями колоректального рака, находившиеся на лечении в хирургическом и онкологическом отделениях Сургутской окружной клинической больницы, не получавшие ранее специализированного лечения по онкопатологии.

Критериями исключения являлись пациенты с прогрессированием колоректального рака, а также пациенты, которые ранее получали специализированное лечение (лекарственная терапия, лучевая терапия, хирургическое лечение).

Использованные методы лечения: комплекс консервативных мероприятий, включая стентирование опухоли толстой кишки при кишечной непроходимости, эндоскопический гемостаз при кровотечении из опухоли толстой кишки, этапные хирургические вмешательства.

Оцениваемые параметры: частота послеоперационных осложнений, послеоперационная летальность. Для статистической обработки использовали программы Statistica v. 10, Microsoft Excel 2010. Методы статистического анализа: χ^2 , t -критерий Стьюдента, непараметрический критерий Манна–Уитни.

Ведение больных с острой кишечной непроходимостью осуществляли в соответствии с национальными клиническими рекомендациями [20]. При поступлении в стационар больным проводили рутинное клиническое обследование, общеклиническую лабораторную и инструментальную диагностику. Обязательный диагностический минимум инструментальных исследований: электрокардиография, обзорная рентгенография брюшной полости. По показаниям выполняли видеоколоноскопию, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, при необходимости — компьютерную или магнитно-резонансную томографию брюшной полости и малого таза, гастродуоденоскопию.

При толстокишечном кровотечении, перфорации толстой кишки, гнойно-септических осложнениях рака толстой кишки после первичного осмотра выполняли стандартное лабораторное обследование. Выбор инструментальной диагностики зависел от клинической картины заболевания. При кровотечении выполняли видеоколоноскопию, при перитоните — обзорную рентгенографию и ультразвуковое исследование брюшной полости, по показаниям — диагностическую лапароскопию. При подозрении на параканкрозный инфильтрат/абсцесс проводили обзорную рентгенографию, ультразвуковое исследование и компьютерную томографию брюшной полости.

Во всех наблюдениях острой обтурационной опухолью толстокишечной непроходимости диагноз был подтвержден рентгенологическим исследованием — обзорной рентгенографией брюшной полости. Видеоколоноскопия, выполняемая следующим этапом, позволила сократить время, затраченное на диагностику.

Результаты

В исследование было включено 105 пациентов, из них 40 (38,1 %) мужчин и 65 (61,9 %) женщин. Средний возраст больных составил $63,5 \pm 1,7$ года. В анализируемую группу включены 86 (81,9 %) пациентов с острой обтурационной кишечной непроходимостью, 11 (10,5 %) — с кровотечением из опухоли толстой

кишки, 8 (7,6 %) — с гнойно-септическими осложнениями рака толстой кишки.

Большинство (55; 52,4 %) госпитализированных пациентов поступили в клинику более чем через 3 сут от начала заболевания, что связано с поздним обращением за медицинской помощью. У 24 (22,8 %) госпитализированных в стационар длительность заболевания составила <3 сут. Период заболевания <24 ч отмечен у 26 (24,8 %) больных.

В экстренном порядке были оперированы 29 (27,6 %) пациентов: в связи с отсутствием эффекта от консервативной терапии при острой кишечной непроходимости — 18 (17,1 %), в связи с перитонитом — 8 (7,6 %), в связи с рецидивом толстокишечного кровотечения — 3 (2,9 %). В отсроченном порядке после успешной консервативной терапии 70 (66,7 %) больных подвергнуты хирургическому лечению в условиях хирургического и онкологического отделений. В связи с отказом от дальнейшего лечения 6 (5,7 %) пациентов были выписаны после купирования острых явлений.

Среди оперированных больных правосторонняя гемиколэктомия выполнена 22 (22,2 %) больным, резекция поперечно-ободочной кишки — 2 (2 %), левосторонняя гемиколэктомия — 10 (10,1 %), резекция сигмовидной кишки — 31 (31,3 %), передняя резекция прямой кишки — 25 (25,3 %). Проксимальная по отношению к опухоли стома наложена у 9 (9,1 %) оперированных.

При проведении экстренного хирургического вмешательства число первичных анастомозов составило 10 (34,5 %). При этом объем первично-радикальной резекции стал возможным у 19 (65,5 %) оперированных.

Опухоль толстой кишки располагалась в левых отделах ободочной кишки у 51 (48,6 %) пациента, в правой половине — у 24 (20,9 %), в прямой кишке — у 30 (30,5 %) больных. Средний период подготовки пациентов к проведению фиброколоноскопии составил $2,4 \pm 0,3$ ч от момента поступления в стационар. У всех пациентов была предпринята попытка видеоколоноскопии. При первой попытке видеоколоноскопии у 71 (82,6 %) обследованного удалось визуализировать опухоль и оценить возможность эндоскопической декомпрессии.

Среди больных с острой кишечной непроходимостью преобладали пациенты с декомпенсированной формой непроходимости: 51 (59,3 %) случай. С субкомпенсированной кишечной непроходимостью в анализируемой группе было 27 (31,4 %) больных, с компенсированной — 8 (9,3 %).

Из числа госпитализированных с декомпенсированной формой непроходимости комплекс консервативных мероприятий позволил разрешить кишечную непроходимость у 21 (41,2 %) больного без использования стентирования толстой кишки и у 14 (27,5 %) — при использовании стента. Остальные 16 (31,4 %) пациентов были оперированы в экстренном порядке в связи с неэффективностью консервативного лечения и невозможностью выполнения стентирования толстой кишки.

Среди пациентов с субкомпенсированной кишечной непроходимостью были оперированы 2 (7,4 %) больных в связи с полной obturацией просвета кишки опухолевой тканью и безуспешными попытками провести стентирование. У остальных 25 (92,6 %) пациентов консервативная терапия была эффективна. После восстановления пассажа по пищеварительному тракту в отсроченном порядке оперированы 62 (72,1 %) пациента.

Острая кишечная непроходимость разрешена консервативными мероприятиями у всех больных, госпитализированных в стационар с компенсированной формой непроходимости.

У пациентов с колоректальным раком, осложненным кровотечением, при проведении видеоэндоскопии опухоль была визуализирована и гемостаз достигнут методом аргано-плазменной коагуляции у всех 11 пациентов. Несмотря на кровотечение как основной признак заболевания, анемия легкой степени отмечена у 4 (36,4 %), средней степени — у 3 (27,3 %) и тяжелой степени — у 2 (18,2 %) госпитализированных. У 2 (18,2 %) пациентов анемии выявлено не было. Комплекс консервативных мероприятий, включая эндоскопический гемостаз, оказался эффективным у 7 (63,6 %) пациентов. Обнаружено, что кровотечение встречается преимущественно при поражении дистальных отделов толстой кишки: в левой половине ободочной кишки — у 5 (45,5 %) и в прямой кишке — у 4 (36,4 %) больных. Кровотечение из опухоли правых отделов ободочной кишки встретилось у 2 (18,2 %) пациентов.

В неотложном порядке в связи с рецидивом кровотечения были оперированы 3 (27,3 %) пациента, в отсроченном порядке в условиях онкологического отделения — 8 (72,7 %) больных.

Несостоятельность толстокишечного анастомоза развилась у 3 (5,5 %) пациентов при формировании первичного анастомоза, инфекция области хирургического вмешательства выявлена у 6 (5,7 %) больных в раннем послеоперационном периоде. Общая летальность в группе больных с осложнениями колоректального рака составила 4,8 % ($n = 5$). Причина летальных исходов — прогрессирование органной недостаточности.

Обсуждение

Несмотря на разработанные и утвержденные клинические рекомендации, продолжаются исследования, которые затрагивают вопросы этапности выполнения диагностических процедур и выбора объемов оперативного вмешательства [20]. В первую очередь это касается видеоколоноскопии, раннее проведение которой обеспечивает не только точную диагностику заболевания, но и возможность выполнения лечебной процедуры, что согласуется с мнением других исследователей [21].

Пациентам с декомпенсированными витальными функциями и тяжелой сопутствующей патологией зачастую требуется выполнение обширных резекций, что негативно влияет на исход лечения. В связи с этим

необходимо отметить, что комплекс консервативных мероприятий, включающих стентирование толстой кишки, обеспечивает восстановление пассажа по пищеварительному тракту у 79,1 % пациентов. Это позволяет избежать экстренной операции и подготовить больного к отсроченному хирургическому вмешательству, тем самым уменьшив риск развития осложнений. Сравнение непосредственных результатов лечения пациентов, оперированных в экстренном и отсроченном порядке, доказывает эффективность отсроченного оперативного подхода. Так, из 29 оперированных пациентов в экстренном порядке частота летальных исходов составила 4 (13,8 %) случая. Из 70 пациентов с успешно разрешенной urgentной ситуацией и проведенным отсроченным оперативным вмешательством послеоперационная летальность составила 1 (1,4 %) случай. При статистической обработке с применением метода χ^2 установлен высокий уровень достоверности различий: $p = 0,011$. Такие данные получают и другие исследователи, которые используют тактику разрешения urgentной ситуации консервативными мероприятиями [13]. Исключением являются перфорация опухоли и профузное кровотечение, в случаях с которыми необходимость удаления опухоли при первом оперативном вмешательстве остается неоспоримой.

В группе пациентов, оперированных в экстренном порядке, несостоятельность толстокишечного анастомоза отмечена в 6,9 % случаев ($n = 2$) по сравнению с группой оперированных в отсроченном порядке, где это осложнение встречалось в 1,4 % случаев ($n = 1$).

Несмотря на то что в нашем исследовании оценивались только ближайшие результаты лечения, ряд исследователей заявляют также о более худших прогнозах

по 5-летней выживаемости при проведении оперативного лечения в экстренном порядке в общехирургической сети, хотя единого мнения в научном сообществе нет [22]. Немало авторов придерживается мнения о лучших прогнозах при одномоментном первично-радикальном вмешательстве [7, 23].

Большинство больных (63,6 %) с кишечным кровотечением, обусловленным распадом опухоли толстой кишки, не требуют оперативного вмешательства в экстренном порядке в связи с эффективностью эндоскопического гемостаза и гемостатической терапии.

Среди больных с осложненным течением колоректального рака наиболее тяжелая категория — пациенты с хирургической инфекцией, обусловленной перфорацией опухоли толстой кишки, доля которых достигает 8,9 %. Лечебные мероприятия в этом случае проводятся по принципам лечения распространенного перитонита или абсцесса брюшной полости.

Выводы

Комплекс консервативных мероприятий, позволяющий избежать экстренного хирургического вмешательства на urgentном этапе лечения, обеспечивает возможность проведения полноценного хирургического вмешательства в отсроченном порядке в специализированном стационаре с соблюдением принципов онкологического радикализма.

Многопрофильный стационар, имеющий в своем составе онкологическое отделение (центр), позволяет оказывать urgentную и отсроченную специализированную помощь пациентам с осложнениями колоректального рака в период одной госпитализации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Leong K., Hartley J., Karandikar S. Association of Coloproctology of Great Britain & Ireland (ACPGBI): Guidelines for the Management of Cancer of the Colon, Rectum and Anus (2017) — Follow Up, Life-style and Survivorship. Colorectal Dis 2017;19(suppl 1):67–70. PMID: 28632315. DOI: 10.1111/codi.13706.
2. Злокачественные новообразования в России в 2016 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровского. М., 2018. [Malignant tumors in Russia in 2016. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrovskiy. Moscow, 2018. (In Russ.)].
3. Ачкасов Е.Е., Пугаев А.В., Алекперов С.Ф. и др. Классификация обтурационной толстокишечной непроходимости опухолевого генеза. Колопроктология 2011;4:38–40. [Achkasov E.E., Pugaev A.V., Alekperov S.F. et al. Classification of tumor-associated large bowel obstruction. Koloproktologiya = Coloproctology 2009;(3):17–23. (In Russ.)].
4. Дарвин В.В., Лысак М.М., Васильев В.В. Комплексная программа реабилитации больных с опухолевой обтурационной толстокишечной непроходимостью. Вестник СурГУ. Медицина 2009;1(2):76–80. [Darvin V.V., Lysak M.M., Vasilyev V.V. Comprehensive rehabilitation of patients with tumor-associated colonic obstruction. Vestnik SurGU = Bulletin of Surgut State University. Medicine 2009;1(2):76–80. (In Russ.)].
5. Дарвин В.В., Лысак М.М., Илькинич А.Я. и др. Хирургия опухолевой обтурационной непроходимости: оценка результатов, пути оптимизации. Материалы Международного объединенного конгресса Ассоциации колопроктологов России и первого ESCP/ECCO регионального мастер-класса (сборник тезисов). Москва, 16.04–18.04.2015. С. 99. [Darvin V.V., Lysak M.M., Ilkanich A.Ya. et al. Surgical treatment of tumor-associated intestinal obstruction: evaluation of outcomes and ways of optimization. Proceedings of the International Congress of the Association of Russian Coloproctologists and the first ESCP/ECCO regional master class (abstracts). Moscow, 16.04–18.04.2015. P. 99. (In Russ.)].
6. Шеянов С.Д., Харитонов Е.А. Острая кишечная непроходимость и внутрибрюшная гипертензия (обзор литературы). Вестник СПбГУ. Медицина 2009;11(4):150–60. [Sheyanov S.D., Kharitonova E.A. Acute intestinal obstruction and intraabdominal hypertension (literature review). Vestnik SPbGU = Bulletin of Saint Petersburg University. Medicine 2009;11(4):150–60. (In Russ.)].
7. Калинин Е.В. Хирургическое лечение больных с осложненным колоректальным раком. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2016;5(4):30–4. [Kalinin E.V. Surgical treatment for patients with complicated colorectal cancer. Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena = P.A. Herzen Journal of Oncology 2016;5(4):30–4. (In Russ.)].

8. Нарезкин Д.В., Шаева С.Н. Оказание лечебной помощи больным с осложненным колоректальным раком в общехирургическом стационаре. Колопроктология 2011;4:38–40. [Narezkin D.V., Shchaeva S.N. Providing medical care to patients with complicated colorectal cancer in a general surgical hospital. Koloproktologiya = Coloproctology 2011;4:38–40. (In Russ.)].
9. Шаева С.Н. Результаты радикальных оперативных вмешательств при осложненном колоректальном раке. Кубанский научный медицинский вестник 2014;6(148):103–6. [Shchaeva S.N. Outcomes of radical surgery in patients with complicated colorectal cancer. Kubanskiy nauchniy meditsinskiy vestnik = Kuban Research Medical Bulletin 2014;6(148):103–6. (In Russ.)].
10. Шулуто А.М., Моисеев А.Ю., Зубцов В.Ю. и др. Опухоль толстой кишки в ургентной хирургии. Московский хирургический журнал 2012;3:5–8. [Shulutko A.M., Moiseev A.Yu., Zubtsov V.Yu. et al. Colon tumors in emergency surgery. Moskovskiy khirurgicheskiy zhurnal = Moscow Surgical Journal 2012;3:5–8. (In Russ.)].
11. Алиев С.А., Алиев Э.С. Совершенствование методики интраоперационной декомпрессии толстой кишки при опухолевой обтурационной непроходимости. Материалы II съезда колопроктологов стран СНГ, III съезда колопроктологов Украины с участием стран Центральной и Восточной Европы. Одесса, 2011. С. 66–67. [Aliev S.A., Aliev E.S. Improving the technique of intraoperative colon decompression in patients with tumor-associated colonic obstruction. Proceedings of the 2nd Congress of Coloproctologists of CIS countries and 3rd Congress of Coloproctologists of Ukraine with the participation coloproctologists from Central and Eastern Europe. Odessa, 2011. Pp. 66–67. (In Russ.)].
12. Хатарян А.Г., Глузов Е.Э., Мизиев И.А. Результаты использования саморасширяющихся стентов у больных колоректальным раком, осложненным острой непроходимостью кишечника. Колопроктология 2014;3(приложение):83. [Khataryan A.G., Gluzov E.E., Miziev I.A. Results of the use of self-expanding stents in patients with colorectal cancer complicated by acute intestinal obstruction. Koloproktologiya = Coloproctology 2014;3(annex):83. (In Russ.)].
13. Авакимян В.А., Карипиди Г.К., Авакимян С.В. и др. Тактика хирурга при ургентных осложнениях рака толстой кишки. Кубанский научный медицинский вестник 2018;25(6):9–13. [Avakimyan V.A., Karipidi G.K., Avakimyan S.V. et al. Surgical tactics in urgent complications of colon cancer. Kubanskiy nauchniy meditsinskiy vestnik = Kuban Research Medical Bulletin 2018;25(6):9–13. (In Russ.)].
14. Cirocchi R., Farinella E., Trastulli S. et al. Safety and efficacy of endoscopic colonic stenting as a bridge to surgery in the management of intestinal obstruction due to left colon and rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. Surg Oncol 2012;22:14–21. PMID: 23183301. DOI: 10.1016/j.suronc.2012.10.003.
15. Дарвин В.В., Ильканич А.Я., Онищенко С.В. и др. Лечебно-диагностический алгоритм при острой обтурационной толстокишечной непроходимости. Материалы выездного пленума Проблемной комиссии «Неотложная хирургия» и Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 65-летию научного хирургического общества и 20-летию Ассоциации врачей хирургического профиля на Кавказских Минеральных Водах. Пятигорск, 6.10–7.10.2011. С. 143–44. [Darvin V.V., Ilkanich A.Ya., Onishchenko S.V. et al. Diagnostic and treatment algorithm for acute colonic obstruction. Proceedings of the visiting plenum meeting of the task group “Emergency Surgery” and research and practical conference dedicated to the 65th anniversary of the Research Surgical Society and the 20th anniversary of the Association of Surgeons in the Caucasian Mineral Waters. Pyatigorsk, 6.10–7.10.2011. Pp. 143–44. (In Russ.)].
16. Мельников П.В., Ачкасов Е.Е., Алекперов С.Ф. и др. Выбор тактики лечения обтурационной опухолевой толстокишечной непроходимости. Хирургия 2013;10:84–7. [Melnikov P.V., Achkasov E.E., Alekperov S.F. et al. Choosing an optimal treatment strategy for tumor-associated colonic obstruction. Chirurgiya = Surgery 2013;10:84–7. (In Russ.)].
17. Gainant A. Emergency management of acute colonic cancer obstruction. J Vis Surg 2012;149:e3–10. PMID: 22189474. DOI: 10.1016/j.jvisurg.2011.11.003.
18. Frago R., Ramirez E., Millan M. et al. Current management of acute malignant large bowel obstruction: a systematic review. Am J Surg 2014;207(1):127–38. PMID: 24124659. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2013.07.027.
19. Шельгын Ю.А., Багненко С.Ф., Давыдов М.И. и др. Клинические рекомендации: острая кишечная непроходимость опухолевой этиологии. 2014 г. Доступно по: <http://общество-хирургов.рф>. [Shelygin Yu.A., Bagnenko S.F., Davydov M.I. et al. Acute tumor-associated intestinal obstruction: clinical guidelines. 2014. Available at: <http://общество-хирургов.рф>. (In Russ.)].
20. Шаева С.Н. Хирургическое лечение колоректального рака, осложненного острой кишечной непроходимостью. Онкологическая колопроктология 2016;6:8–16. [Shchaeva S.N. Surgical treatment of colorectal cancer complicated by acute intestinal obstruction. Onkologicheskaya koloproktologiya = Colorectal Oncology 2016;6:8–16. (In Russ.)].
21. Vaziri K., Choxi S.C., Orkin B.A. Accuracy of colonoscopic localization. Surg Endosc 2010;24:2502–5. PMID: 20333403. DOI: 10.1007/s00464-010-0993-2.
22. Шаева С.Н. Эффективность хирургического лечения больных с ургентными осложнениями колоректального рака. Анналы хирургии 2016;21(4):240–7. [Shchaeva S.N. Efficacy of surgical treatment in patients with urgent complications of colorectal cancer. Annaly khirurgii = Annals of Surgery 2016;21(4):240–7. (In Russ.)].
23. Шаева С.Н. Экстренные резекционные вмешательства у больных осложненным раком правой и левой половины ободочной кишки: отдаленные результаты. Онкологическая колопроктология 2018;8(2):46–54. [Shchaeva S.N. Emergency resections in patients with complicated right- and left-sided colon cancer: long-term outcomes. Onkologicheskaya koloproktologiya = Colorectal Oncology 2018;8(2):46–54. (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

А.Я. Ильканич/A.Ya. Ilkanich: <https://orcid.org/0000-0003-2293-136X>

С.В. Полозов/S.V. Polozov: <https://orcid.org/0000-0002-4902-0753>

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: 21.01.2019. **Принята к публикации:** 25.02.2019.

Article received: 21.01.2019. **Accepted for publication:** 25.02.2019.

Резекция органов с метастазами при применении комбинации химиотерапии и анти-EGFR антител у больных нерезектабельным метастатическим раком толстой кишки: проспективное нерандомизированное многоцентровое исследование II фазы

М.Ю. Федянин¹, Л.Ю. Владимирова², Н.А. Абрамова², А.Э. Сторожакова², И.Л. Попова², Н.М. Тихановская², Е.А. Калабанова², Е.Г. Панина³, А.И. Арзамасцева³, Е.Г. Рыбаков³, Л.В. Болотина⁴, Т.В. Устинова⁴, А.А. Качмазов⁴, И.А. Покатаев¹, А.А. Трякин¹, О.В. Сехина¹, Д.А. Чекини¹, Х.Х.-М. Эльснукеева¹, Д.В. Подлужный¹, С.А. Тюляндин¹, О.И. Кит²

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

²ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт онкологии» Минздрава России; Россия, 344037 Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63;

³ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России; Россия, 123423 Москва, ул. Саляма Адиля, 2;

⁴Московский 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

Контакты: Михаил Юрьевич Федянин fedianinmi@mail.ru

Цель исследования — оценка частоты выполнения резекций органов с метастазами при применении химиотерапии и анти-EGFR моноклональных антител в общей популяции больных метастатическим раком толстой кишки с диким типом генов RAS.

Материалы и методы. Проведено многоцентровое нерандомизированное проспективное исследование по оценке частоты выполнения резекций органов с метастазами. Статистическая гипотеза предполагала, что добавление анти-EGFR антител должно увеличить частоту метастазэктомии с 5 до 15 %, что при $\alpha = 0,05$ и мощности 80 % определяет необходимость включения в исследование 50 пациентов. Основным критерий эффективности — частота резекций органов с метастазами. Вторичными критериями эффективности явились частота объективных эффектов, выживаемость без прогрессирования, продолжительность жизни; отдельно оценена переносимость терапии.

Результаты. Объективный эффект зарегистрирован у 18 (36 %) из 50 пациентов, контроль болезни — у 32 (64 %) из 50, прогрессирование — у 18 (36 %). Радикальная резекция органов с метастазами выполнена 8 (16 %) из 50 пациентов: у 1 пациента — резекция легких, у 7 — операции на печени. В группе пациентов с изолированным поражением печени частота метастазэктомии составила 24 % (6 из 25 пациентов). При медиане наблюдения 14 мес (от 1 до 34 мес) медиана выживаемости без прогрессирования составила 8 мес (95 % доверительный интервал 6,2–9,8), медиана продолжительности жизни — 26 мес (95 % доверительный интервал 19,7–32,2). Расчетная 2-летняя общая выживаемость в группе с резекций составила 83 % против 51 % в группе пациентов, которым метастазы не удалялись.

Выводы. Добавление анти-EGFR моноклональных антител к стандартным двойным комбинациям химиотерапии (FOLFOX/FOLFIRI) увеличивает частоту выполнения удаления метастазов при нерезектабельном метастатическом раке толстой кишки, что ассоциировано с выраженным увеличением продолжительности жизни пациентов.

Ключевые слова: рак толстой кишки, метастазэктомия, анти-EGFR моноклональные антитела, цетуксимаб, панитумумаб, химиотерапия

Для цитирования: Федянин М.Ю., Владимирова Л.Ю., Абрамова Н.А. и др. Резекция органов с метастазами при применении комбинации химиотерапии и анти-EGFR антител у больных нерезектабельным метастатическим раком толстой кишки: проспективное нерандомизированное многоцентровое исследование II фазы. Онкологическая колопроктология 2019;9(1):65–72.

DOI: 10.17650/2220-3478-2019-9-1-65-72

Metastasectomy in patients with non-resectable metastatic colorectal cancer receiving chemotherapy and anti-EGFR antibodies: a prospective, non-randomized, multicenter, phase II study

M.Yu. Fedyanin¹, L.Yu. Vladimirova², N.A. Abramova², A.E. Storozhikova², I.L. Popova², N.M. Tikhonovskaya², E.A. Kalabanova², E.G. Panina³, A.I. Arzamastseva³, E.G. Rybakov³, L.V. Bolotina⁴, T.V. Ustinova⁴, A.A. Kachmazov⁴, I.A. Pokataev¹, A.A. Tryakin¹, O.V. Sekhina¹, D.A. Chekini¹, Kh.Kh.-M. Elsnukaeva¹, D.V. Podluzhnyi¹, S.A. Tjulandin¹, O.I. Kit²

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

²Rostov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia; 63 14th Line St., Rostov-on-Don 344037, Russia;

³A.N. Ryjikh State Scientific Center of Coloproctology; 2 Salyama Adilya St., Moscow 123423, Russia;

⁴P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia

Objective: to analyze the frequency of metastasectomy in general population of patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer who received chemotherapy and anti-EGFR monoclonal antibodies

Materials and methods. This prospective, non-randomized, multicenter study was designed to evaluate the frequency of resections of organs affected by metastasis. Our statistical hypothesis was that the addition of anti-EGFR antibodies should increase the frequency of metastasectomy from 5 % to 15 %. Sample size calculations showed that to obtain a power of 80 % and an alpha level of 0.05 to detect the difference, we would need to recruit 50 patients. The primary endpoint was the frequency of resections of organs affected by metastasis, whereas the secondary endpoints included objective response rate, progression-free survival, and length of live. Tolerability of the therapy was analyzed separately.

Results. Eighteen out of 50 (36 %) patients achieved objective response; 32 (64 %) patients achieved stable disease and 18 (36 %) patients had disease progression. Radical resection of organs affected by metastasis was performed in 8 out of 50 patients (16 %): 1 individual had lung resection and 7 individuals had liver resection. Among participants with isolated liver lesions, the frequency of metastasectomy was 24 % (6 out of 25 patients). At a median follow-up of 14 months (between 1 and 34 months), median progression-free survival was 8 months (95 % confidence interval 6.2–9.8) and median length of life was 26 months (95 % confidence interval 19.7–32.2). The estimated 2-year overall survival was 83 % in patients who underwent metastasectomy vs. 51 % in those who had no metastasectomy

Conclusions. The addition of anti-EGFR monoclonal antibodies to standard combination chemotherapy (FOLFOX/FOLFIRI) increases the frequency of metastasectomy in patients with non-resectable metastatic colorectal cancer, which results in an increased length of life.

Key words: colorectal cancer, metastasectomy, anti-EGFR monoclonal antibodies, cetuximab, panitumumab, chemotherapy

For citation: Fedyanin M.Yu., Vladimirova L.Yu., Abramova N.A. et al. Metastasectomy in patients with non-resectable metastatic colorectal cancer receiving chemotherapy and anti-EGFR antibodies: a prospective, non-randomized, multicenter, phase II study. *Onkologicheskaya Koloproktologiya = Colorectal Oncology* 2019;9(1):65–72.

Введение

Применение анти-EGFR моноклональных антител в 1-й линии терапии метастатического рака толстой кишки при отсутствии мутаций в генах *RAS* является стандартом лечения с 2004 г. [1, 2]. Это обусловлено не только значимым увеличением частоты объективных эффектов при добавлении антител данного типа к режимам химиотерапии, но и значимым увеличением показателей общей выживаемости при применении препарата в случае локализации первичной опухоли в левых отделах толстой кишки [3].

Еще одним эффективным лечебным подходом является резекция органов с метастазами при метастатическом раке толстой кишки, что позволяет, по результатам ряда исследований, достичь показателей 5-летней общей выживаемости на уровне 55 % и дать шанс на излечение 25 % больных [4]. Увеличение частоты объективного эффекта и глубины ответа опухоли на лечение при терапии анти-EGFR антителами определило и увеличение частоты резекций печени при комбинации анти-EGFR антител с химиотерапией у пациентов с изолированным поражением печени метастазами рака толстой кишки. Так, по результатам исследования PRODIGE14-ACCORD21 добавление цетуксимаба к режимам FOLFOX/FOLFIRI или FOLFOXIRI увеличивало частоту выполнения R0/R1-резекций печени до 55,6 % в сравнении с 44,7 % при добавлении бевацизумаба ($p = 0,087$) [5]. В исследовании VOLFI комбинация панитумумаба и режима FOLFOXIRI значимо увеличила частоту

резекции печени с 12,1 % (в группе только FOLFOXIRI) до 33,3 % ($p = 0,02$) [6]. В нерандомизированных исследованиях применение комбинации цетуксимаба с химиотерапией при изолированном поражении печени ассоциировано с частотой R0-резекций печени на уровне 26–60 % [7]. В то же время в общей популяции пациентов имеются противоречивые данные об увеличении количества операций по удалению метастазов рака толстой кишки после добавления к химиотерапии анти-EGFR моноклональных антител. Так, по результатам совокупного анализа результатов исследований FIRE3 и PEAK добавление цетуксимаба или панитумумаба к режимам 1-й линии терапии FOLFIRI или FOLFOX не приводило к увеличению частоты выполнения резекций печени с метастазами в сравнении с комбинацией химиотерапии и бевацизумаба (отношение шансов (ОШ) 0,93; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,57–1,51; $p = 0,7599$; $I^2 = 0$ %) [8], тогда как в рандомизированном исследовании III фазы CALGB/SWOG80405 в группе с цетуксимабом частота резекций составила 105/578 (18,2 %) против 75/559 (13,4 %) в группе с бевацизумабом ($p = 0,03$) [9]. В связи с этим нами было инициировано проспективное многоцентровое нерандомизированное исследование по оценке частоты выполнения резекций органов с метастазами при применении химиотерапии и анти-EGFR моноклональных антител в общей популяции больных метастатическим раком толстой кишки с диким типом генов *RAS*.

Материалы и методы

Дизайн исследования, критерии включения и критерии эффективности. Проведено многоцентровое нерандомизированное проспективное исследование по оценке частоты выполнения резекций органов с метастазами. В исследовании приняли участие 4 центра: ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт онкологии» Минздрава России, ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России и Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России.

Согласно разработанному дизайну всем пациентам проводилась 1-я линия терапии с включением анти-EGFR антител, после 8 курсов лечения оценивалась резектабельность метастазов в печени, при ее достижении выполнялось хирургическое лечение. В случае невозможности выполнения метастазэктомии пациент прекращал участие в исследовании, и лечение в дальнейшем назначалось в соответствии с рутинной практикой, принятой в том или ином центре. Компьютерная томография грудной клетки, брюшной полости с внутривенным контрастированием проводилась при скрининге и каждые 3 мес до прогрессирования заболевания или, в случае отсутствия прогрессирования, до 6 мес с момента окончания лечения.

Основными критериями включения в исследование явились возраст ≥ 18 лет, подписание формы информированного согласия, пациенты с гистологически подтвержденным метастатическим раком толстой кишки с неоперабельными метастазами, которым ранее не проводилась терапия по поводу метастатического заболевания, дикий тип генов *RAS*, наличие измеряемых проявлений болезни в соответствии с критериями RECIST 1.1, функциональный статус 0—1 балл по шкале ECOG, адекватная функция костного мозга, печени и почек. Допускалось участие в исследовании пациентов, у которых в анамнезе фигурировала адъювантная терапия, если с момента ее окончания прошло более 6 мес.

Основным критерием эффективности являлась частота резекций органов с метастазами, рассчитываемая как отношение числа больных с резекциями органов с метастазами в объеме R0 к общему числу больных, принимавших участие в исследовании. Дополнительными критериями эффективности считались частота достижения объективного эффекта (рассчитывалась как отношение числа больных с полным или частичным эффектом в соответствии с критериями RECIST 1.1 к общему числу пациентов), выживаемость без прогрессирования (рассчитывалась с 1-го дня лечения до прогрессирования заболевания

или смерти от любой причины либо даты последнего наблюдения), продолжительность жизни (с 1-го дня лечения до смерти от любой причины или даты последнего наблюдения), определение шанса выполнения резекций органов с метастазами в зависимости от различных клинических факторов. Отдельно оценивалась токсичность терапии 1-й линии как доля пациентов с нежелательными явлениями I—II или III—IV степени тяжести по шкале CTCAE 4.03 от числа всех пациентов. В популяцию исследования входили все пациенты, которым было выполнено введение хотя бы 1 дозы препаратов — intent to treat.

Режим лечения. Допускалось применение следующих режимов химиотерапии:

- FOLFIRI: иринотекан 180 мг/м² 90-минутная инфузия в 1-й день, кальция фолиат 400 мг/м² внутривенно (в/в) в течение 2 ч с последующим болюсом фторурацила 400 мг/м² в/в струйно и 46-часовой инфузией фторурацила 2400 мг/м² (по 1200 мг/м²/сут). Начало очередного курса на 15-й день;
- mFOLFOX6: оксалиплатин 85 мг/м² 2-часовая инфузия в 1-й день, кальция фолиат 400 мг/м² в/в в течение 2 ч с последующим болюсом фторурацила 400 мг/м² в/в струйно и 46-часовой инфузией фторурацила 2400 мг/м² (по 1200 мг/м²/сут). Начало очередного курса на 15-й день;
- FOLFOX4: оксалиплатин 85 мг/м² 2-часовая инфузия в 1-й день, кальция фолиат 200 мг/м² в/в в течение 2 ч с последующим болюсом фторурацила 400 мг/м² в/в струйно и 22-часовой инфузией фторурацила 600 мг/м² в 1-й и 2-й дни. Начало очередного курса на 15-й день.

Цетуксимаб назначался в дозе 400 мг/м² в/в, 1-часовая инфузия в 1-й день, далее по 250 мг/м² еженедельно, панитумумаб — 6 мг/кг в/в, 1-часовая инфузия каждые 2 нед. Выбор режима и анти-EGFR антител был на усмотрение исследователя. Антиэметогенная терапия и премедикация перед применением цетуксимаба проводились в соответствии со стандартными рекомендациями, также осуществлялась первичная профилактика дерматологической токсичности.

Статистический анализ. Принимая условие, что частота R0-резекций органов с метастазами при стандартной химиотерапии двойными комбинациями без таргетных препаратов в неотобранной популяции больных составляет около 5 % [10, 11], добавление анти-EGFR антител должно увеличить частоту метастазэктомий до 15 %, что при $\alpha = 0,05$ и мощности 80 % определяет необходимость включения в исследование 50 пациентов.

Выживаемость рассчитывали по методу Kaplan—Meier. Сравнение групп больных по выживаемости проводили с помощью *log-rank*-теста, тестов

Breslow—Wilcoxon, Tarone—Ware или с помощью Cox-анализа, в зависимости от статистической ситуации. Для переменных, отражающих различные признаки, применяли методы описательной статистики. Многофакторный анализ проводили с помощью пошагового регрессионного анализа Cox в случае изучения выживаемости или с применением биномиального регрессионного анализа, если речь шла об определенном событии. Статистический анализ проводили с помощью программ статистического пакета SPSS (IBM® SPSS® Statistics v. 20).

Результаты

Характеристика пациентов. С 2015 по 2018 г. в 4 онкологических клиниках в исследование было включено запланированное число больных. Характеристика пациентов ($n = 50$) представлена в табл. 1. Как видно из табл. 1, средний возраст больных составил 59 лет, синхронные метастазы описаны у 68 % пациентов,

Таблица 1. Характеристика пациентов, $n = 50$

Table 1. Patients characteristics, $n = 50$

Фактор Factor	Значение Value
Средний возраст, лет (мин.—макс., σ) Mean age, years (min.—max., σ)	59 (34–79; 10,7)
Женский пол, n (%) Female gender, n (%)	17 (34,0)
Показатель Т, n (%): T stage, n (%):	
1	0
2	3 (6,0)
3	17 (34,0)
4	25 (50,0)
нет данных no data	5 (10,0)
Показатель N, n (%): N stage, n (%):	
0	7 (14,0)
1	13 (26,0)
2	18 (36,0)
нет данных no data	12 (24,0)
Синхронные метастазы, n (%) Synchronous metastases, n (%)	34 (68,0)
Левосторонняя локализация первичной опухоли, n (%) Left-sided localization of the primary tumor, n (%)	46 (92,0)
Удаление первичной опухоли в анамнезе, n (%) Removal of the primary tumor in the past, n (%)	36 (72,0)
Адьювантная химиотерапия в анамнезе, n (%) Adjuvant chemotherapy in the past, n (%)	16 (32,0)
Число органов с метастазами, n (%): Number of organs affected by metastasis, n (%):	
1	25 (50,0)
2	18 (36,0)
3	6 (12,0)
4	1 (2,0)

первичная опухоль удалена у 72 % больных, адьювантная химиотерапия проводилась 32 % пациентов. Изолированное поражение печени метастазами выявлено у 50 % пациентов. Также видно, что исследователи старались включать в исследование пациентов с левосторонней локализацией первичной опухоли (92 %). Оксалиплатин и иринотекансодержащие двойные комбинации назначались примерно в равных пропорциях. Большинству пациентов (84 %) проводилась терапия с включением цетуксимаба.

Оценка эффективности. Объективный эффект зарегистрирован у 18 (36 %) из 50 пациентов, контроль болезни – у 32 (64 %) из 50, прогрессирование – у 18 (36 %). Резекция органов с метастазами в объеме R0 выполнена 8 (16 %) из 50 пациентов: у 1 пациента – резекция легких, у 7 – операции на печени. В группе пациентов с изолированным поражением печени частота метастазэктомии составила 24 % (6 из 25 пациентов). При медиане наблюдения 14 мес (от 1 до

Фактор Factor	Значение Value
Метастазы в печени, n (%) Liver metastases, n (%)	39 (78,0)
Изолированное поражение печени, n (%) Isolated liver damage, n (%)	25 (50,0)
Метастазы в легкие, n (%) Lung metastases, n (%)	20 (40,0)
Химиотерапия 1-й линии, n (%): First-line chemotherapy, n (%):	
FOLFOX	26 (52,0)
FOLFIRI	24 (48,0)
Анти-EGFR антитела, n (%): Anti-EGFR antibodies, n (%):	
цетуксимаб cetuximab	42 (84,0)
панитумумаб panitumumab	8 (16,0)
Клинический центр, n (%): Clinical center, n (%):	
ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт онкологии» Минздрава России Rostov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia	23 (46,0)
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia	19 (38,0)
ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России A.N. Ryjikh State Scientific Center of Coloproctology	6 (12,0)
Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена P.A. Hertzen Moscow Oncology Research Institute	2 (4,0)

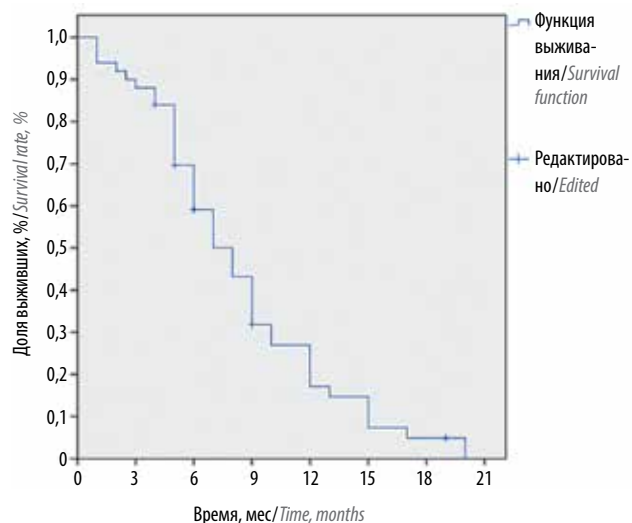


Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования
Fig. 1. Relapse-free survival

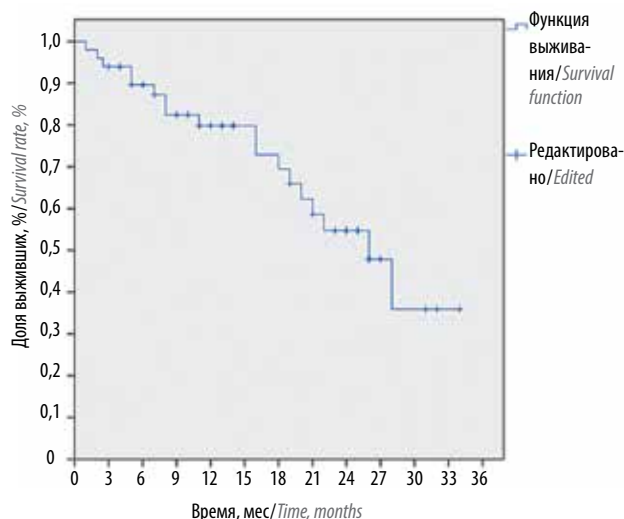


Рис. 2. Продолжительность жизни пациентов
Рис. 2. Duration of patients life

34 мес) медиана выживаемости без прогрессирования составила 8 мес (95 % ДИ 6,2–9,8) (рис. 1), медиана продолжительности жизни – 26 мес (95 % ДИ 19,7–32,2) (рис. 2).

В группе пациентов, которым была выполнена резекция органов с метастазами, и выживаемость без прогрессирования (отношение рисков (ОР) 0,4; 95 % ДИ 0,04–2,30; $p = 0,09$) (рис. 3) и продолжительность жизни (ОР 0,3; 95 % ДИ 0,1–1,1; $p = 0,09$) (рис. 4) были выше. Более того, расчетная 2-летняя общая выживаемость в группе больных с метастазэктомиями составила 83 % против 51 % в группе пациентов, которым метастазы не удалялись. Среди пациентов, у которых был зарегистрирован объективный

эффект, в группе больных с метастазэктомиями ($n = 4$) 2-летняя общая выживаемость составила 100 % против 72 % в группе пациентов без резекций органов с метастазами ($n = 14$).

Проведенный регрессионный анализ признаков, указанных в табл. 1–3, не позволил выявить клинические факторы, значимо ассоциированные с выполнением резекций органов с метастазами. Отмечена лишь тенденция к большему шансу выполнения хирургического вмешательства при поражении только одного органа метастазами (ОШ 3,6; 95 % ДИ 0,7–20,1; $p = 0,1$), изолированном поражении метастазами только печени (ОШ 3,6; 95 % ДИ 0,6–20,1; $p = 0,1$), отсутствии метастазов в легких (ОШ 5,7; 95 % ДИ 0,6–51,2;

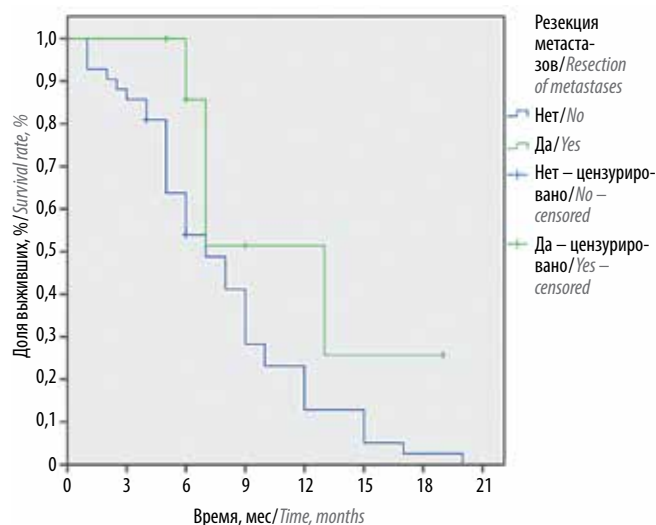


Рис. 3. Влияние резекции органов с метастазами на выживаемость без прогрессирования
Fig. 3. Effect of resection of organs with metastases on progression-free survival

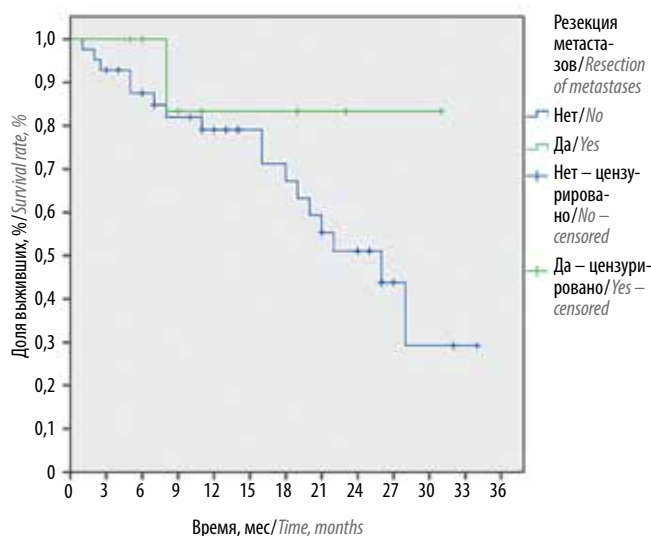


Рис. 4. Влияние резекции органов с метастазами на продолжительность жизни пациентов
Fig. 4. Effect of resection of organs with metastases on patients life duration

Таблица 2. Частота развития нежелательных явлений

Table 2. Incidence of adverse events

Тип нежелательных явлений Adverse events	Число пациен- тов, n (%) Number of patients, n (%)
Любые нежелательные явления любой степени тяжести Any adverse events of any grade	49 (98,0)
Нежелательные явления, n (%): Adverse events, n (%):	
I–II степени тяжести grade I–II	45 (90,0)
III–IV степени тяжести grade III–IV	13 (26,0)
Негематологические нежелательные явления, n (%): Non-hematologic adverse events, n (%):	49 (96,0)
I–II степени тяжести grade I–II	45 (90,0)
III–IV степени тяжести grade III–IV	9 (18,0)
Гематологические нежелательные явления, n (%): Hematologic adverse events, n (%):	12 (24,0)
I–II степени тяжести grade I–II	11 (22,0)
III–IV степени тяжести grade III–IV	4 (8,0)

$p = 0,1$), развитии дерматологической токсичности (ОШ 4,0; 95 % ДИ 0,7–22,1; $p = 0,1$).

Оценка переносимости терапии. Нежелательные явления зарегистрированы у 98 % пациентов и чаще были ограничены I–II степенью тяжести (90 % случаев). При этом негематологические осложнения развились у 96 % пациентов (III–IV степени тяжести – у 26 %). Гематологические осложнения в первичной документации представлены только у 24 % пациентов (табл. 2).

Рассматривая спектр нежелательных явлений, следует отметить развитие дерматологической токсичности у 26 (52 %) пациентов, из них токсичность III–IV степени тяжести отмечена лишь у 4 (8 %) пациентов. Также часто регистрировались астения I–II степени тяжести (42 % пациентов), тошнота I–II степени тяжести (38 %) и диарея I–II степени тяжести (12 %) (табл. 3). Из гематологических осложнений более чем у 5 % пациентов отмечались нейтропения и анемия.

Обсуждение

В проведенном исследовании частота резекций органов с метастазами в общей популяции пациентов с нерезектабельным метастатическим раком толстой кишки составила 16 %, что соответствует нашей статистической гипотезе. В случае выполнения резекций органов с метастазами расчетная 2-летняя общая

Таблица 3. Спектр нежелательных явлений

Table 3. Range of adverse events

Нежелательное явление Adverse event	Степень тяжести, n (%) Grade, n (%)	
	I–II	III–IV
Дерматологические осложнения Skin reactions	24 (48,0)	4 (8,0)
Астения Asthenia	21 (42,0)	0
Тошнота Nausea	19 (38,0)	0
Диарея Diarrhea	6 (12,0)	1 (2,0)
Анемия Anemia	3 (6,0)	1 (2,0)
Тромбоцитопения Thrombocytopenia	2 (4,0)	0
Нейтропения Neutropenia	6 (12,0)	2 (4,0)
Фебрильная нейтропения Febrile neutropenia	0	1 (2,0)
Венозный тромбоз Venous thrombosis	1 (2,0)	2 (4,0)
Нейропатия Neuropathy	2 (4,0)	0
Лихорадка Fever	2 (4,0)	0
Констипация Constipation	1 (2,0)	0
Гипогликемия Hypoglycemia	1 (2,0)	0
Острый инфаркт миокарда Acute myocardial infarction	0	1 (2,0)
Аритмия Arrhythmia	1 (2,0)	0

выживаемость таких пациентов составила 83 %. Данный уровень резекций отмечен и в исследованиях CRYSTAL и OPUS [12, 13]. В группе пациентов с изолированным поражением печени частота выполнения метастазэктомий составила 25 %, что также соответствует данным литературы и подтверждается результатами корреляционного анализа взаимосвязи частот резекций органов с метастазами и наличия изолированного поражения печени в сравнении с общей популяцией [14].

Полученные результаты подтверждают важность добавления анти-EGFR антител к химиотерапии в 1-й линии лечения с целью увеличения шансов удаления метастазов рака толстой кишки. При этом

в сравнении с комбинациями, включающими бевацизумаб, добавление анти-EGFR антител приводит к увеличению не только частоты объективных эффектов, но и глубины ответа опухоли — 48,9 % против 32,3 % ($p < 0,0001$) в исследовании FIRE3 [15].

R. Adam и соавт. в ретроспективном анализе своего опыта показали, что в случае недостижения резектабельности на 1-й линии химиотерапии у пациентов с изолированным поражением печени добавление цетуксимаба во 2-й линии позволяет перевести в резектабельное состояние значимое число больных [16].

При анализе выживаемости без прогрессирования можно было отметить, что ее показатели, как и частота объективных эффектов, несколько меньше сообщаемых в международных исследованиях, что, по-видимому, обусловлено относительно высокой долей больных, которым в анамнезе проводилась адьювантная химиотерапия (32 % против 18,9 % в исследовании CRYSTAL [1] и 16 % в исследовании PRIME [2]), и большей долей больных с синхронным метастазированием — 68 %. На выживаемость без прогрессирования может влиять и характер ведения пациентов после завершения участия в исследовании — на каком варианте поддерживающей терапии был оставлен пациент: под наблюдением, на монотерапии анти-EGFR антителами или на комбинации инфузий фторурацила и анти-EGFR препаратов. Известно, что последний вариант определяет наилучшие показатели выживаемости без прогрессирования [17].

Недостатками нашей работы могут являться отсутствие контрольной группы, превалирование в исследуемой популяции пациентов с локализацией первичной опухоли в левой половине толстой кишки, отсутствие центрального пересмотра данных компьютерной томографии (что не позволило оценить

глубину ответа опухоли на лечение), отсутствие независимого экспертного хирургического совета по оценке резектабельности как на момент включения пациента в исследование, так и при каждом оценочном визите. В этом плане мы доверились хирургам клинических центров, которые принимали участие в исследовании, так как каждая заявленная клиника имеет значительный опыт выполнения резекций органов с метастазами колоректального рака. Тем не менее последний недостаток имеет большое значение. Так, при ретроспективной оценке компьютерных томограмм в исследовании FIRE3 (рандомизированное исследование III фазы по сравнению комбинаций FOLFIRI с цетуксимабом или бевацизумабом в 1-й линии терапии больных метастатическим раком толстой кишки) оказалось, что 20 % пациентов были исходно резектабельны, а на момент наилучшего эффекта терапии доля таких больных возросла до 53 %, однако в итоге резекции органов с метастазами были выполнены лишь 16 % пациентов [18]. По этой причине становится актуальным проведение проспективного исследования по независимой хирургической оценке возможности выполнения метастазэктомий в популяции больных раком толстой кишки в онкологических клиниках РФ.

Выводы

Добавление анти-EGFR моноклональных антител к стандартным двойным комбинациям химиотерапии (FOLFOX/FOLFIRI) увеличивает частоту метастазэктомии при нерезектабельном метастатическом раке толстой кишки, что ассоциировано с выраженным увеличением продолжительности жизни пациентов и удовлетворительной переносимостью лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Van Cutsem E., Köhne 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. DOI: 10.1056/NEJMoa0805019.
2. 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. DOI: 10.1093/annonc/mdu141.
3. Arnold D., Lueza B., Douillard J.Y. et al. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials. *Ann Oncol* 2017;28(8):1713–29. DOI: 10.1093/annonc/mdx175.
4. Engstrand J., Nilsson H., Strömberg C. et al. Colorectal cancer liver metastases — a population-based study on incidence, management and survival. *BMC Cancer* 2018;18(1):78. DOI: 10.1186/s12885-017-3925-x.
5. Lopez-Craze E., Adenis A., Thezenas S. et al. FOLFIRINOX plus cetuximab (CET) or bevacizumab (BEV) in patients (pts) with initially unresectable colorectal liver metastases (CRLM) with BRAF mutated (mut) tumors: A subgroup analysis of the UNICANCER PRODIGE 14-ACCORD 21 (METHEP2) trial. *J Clin Oncol*;15(suppl):3548–354.
6. Geissler M., Riera-Knorrenschild J., Tanapfel A. et al. mFOLFOXIRI + panitumumab versus FOLFOXIRI as first-line treatment in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer m(CRC): A randomized phase II VOLFI trial of the AIO (AIO- KRK0109). *J Clin Oncol*;15(suppl):3509.
7. Poston G., Adam R., Xu J. et al. The role of cetuximab in converting initially unresectable colorectal cancer liver metastases for resection. *Eur J Surg Oncol* 2017;43(11):2001–11. DOI: 10.1016/j.ejso.2017.07.021.
8. Heinemann V., Rivera F., O'Neil B.H. et al. A study-level meta-analysis of efficacy data from head-to-head first-line trials of epidermal growth factor receptor inhibitors versus bevacizumab in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2016;67:11–20. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.07.019.
9. Venook A., Niedzwiecki D., Lenz H. et al. CALGB/SWOG 80405: analysis of patients undergoing surgery as part of treatment

- strategy. *Ann Oncol* 2014;25(suppl):abstr. LBA10.
10. Delaunoy T., Alberts S.R., Sargent D.J. et al. Chemotherapy permits resection of metastatic colorectal cancer: experience from Intergroup N9741. *Ann Oncol* 2005;16(3):425–9. DOI: 10.1093/annonc/mdi092.
 11. Okines A., Puerto O.D., Cunningham D. et al. Surgery with curative-intent in patients treated with first-line chemotherapy plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer First BEAT and the randomised phase-III NO16966 trial. *Br J Cancer* 2009;101(7):1033–8. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605259.
 12. Kohne C., Bokemeyer C., Heeger S. et al. Efficacy of chemotherapy plus cetuximab according to metastatic site in KRAS wild-type metastatic colorectal cancer (mCRC): analysis of CRYSTAL and OPUS studies. *J Clin Oncol* 2011;29(suppl):abstr.3576.
 13. Kohne C.H., Poston G., Folprecht G. et al. FOLFIRI plus cetuximab in patients with liver-limited or nonliver-limited RAS wild-type metastatic colorectal cancer: a retrospective subgroup analysis of the CRYSTAL study. *Eur J Surg Oncol* 2016;42(10):1540–7. DOI: 10.1016/j.ejso.2016.05.038.
 14. Folprecht G., Grothey A., Alberts S. et al. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. *Ann Oncol* 2005;16(8):1311–9. DOI: 10.1093/annonc/mdi246.
 15. Stintzing S., Modest D.P., Fischer von Weikersthal L. et al. Independent radiological evaluation of objective response, early tumor shrinkage, and depth of response in FIRE-3 (AIO KRK-0306) in the final RAS evaluable population. *Ann Oncol* 2014;25(suppl):abstr.LBA11.
 16. Adam R., Aloia T., Levi F. et al. Hepatic resection after rescue cetuximab treatment for colorectal liver metastases previously refractory to conventional systemic therapy. *J Clin Oncol* 2007;25(29):4593–602. DOI: 10.1200/JCO.2007.10.8126
 17. Pietrantonio F., Morano F., Corallo S. et al. First-line FOLFOX plus panitumumab (Pan) followed by 5FU/LV plus Pan or single-agent Pan as maintenance therapy in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer (mCRC): The VALENTINO study. *J Clin Oncol*;15(suppl):3505.
 18. Modest D.P., Denecke T., Pratschke J. et al. Surgical treatment options following chemotherapy plus cetuximab or bevacizumab in metastatic colorectal cancer-central evaluation of FIRE-3. *Eur J Cancer* 2018;88:77–86. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.10.028.

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>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

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

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

