

Онкологическая КОЛОПРОКТОЛОГИЯ

Ежеквартальный научно-практический рецензируемый журнал

Colorectal
ONCOLOGY

Роль ПЭТ/КТ

*с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой
в выявлении прогрессирования
колоректального рака
у асимптоматических паци-
ентов с повышенным уровнем
раково-эмбрионального
антигена*

*Морфологические
особенности муцинозной
аденокарциномы толстой
кишки и их эмбриогенетические
предпосылки*

*Оказание экстренной хирургиче-
ской помощи больным с ослож-
ненным колоректальным раком
в общехирургических стационарах:
многофакторный анализ
непосредственных и отдаленных
результатов лечения*

2

ТОМ 9
2019



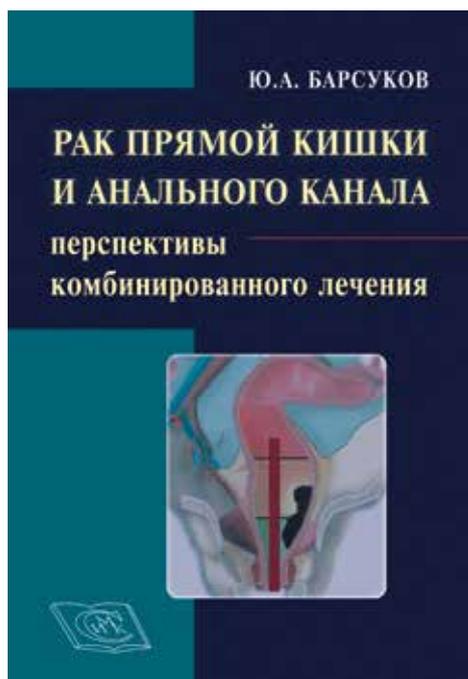
ГОТОВИТ К ВЫПУСКУ В 2019 ГОДУ



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: внутрисполостной СВЧ-гипертермии, внутривидеального 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.

О С Н О В А Н В 2 0 1 0 Г .

2 ^{ТОМ 9}
'19

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. Шургаева, +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.
№ 2. 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/](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., старший научный сотрудник хирургического отделения № 3 (онкопроктологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ответственный секретарь РОСКР (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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 энергетики – 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

Балясникова Светлана Сергеевна, к.м.н., научный сотрудник отделения рентгенологии по патологиям желудочно-кишечного тракта, The Royal Marsden Hospital, NHS Foundation Trust (Лондон, Великобритания)

Гоцадзе Илья Давидович, к.м.н., Научно-исследовательский институт клинической медицины, доктор медицины, академик Медицинской академии Грузии (Тбилиси, Грузия)

Гулиев Фуад Адалетович, к.м.н., заведующий отделением онкоурологии Национального центра онкологии Министерства здравоохранения Азербайджанской Республики (Баку, Азербайджанская Республика)

Кохнюк Виктор Тихонович, д.м.н., заместитель директора по хирургии ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (Минск, Республика Беларусь)

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)

Ж У Р Н А Л Ы

ОНКОУРОЛОГИЯ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Онкологическая
КОЛОПРОКТОЛОГИЯ издание
для специалистов в области
диагностики и лечения
колоректального рака
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ
КЛИНИЦИСТ

**АНДРОЛОГИЯ
И ГЕНИТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ**
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**РУССКИЙ
ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ
НЕВРОЛОГИИ**
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

НЕЙРОХИРУРГИЯ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

**Нервно-мышечные
БОЛЕЗНИ** ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**МЕДИЦИНСКИЙ
ТУРИЗМ**
ЖУРНАЛ О ДОСТИЖЕНИЯХ МИРОВОЙ МЕДИЦИНЫ
И ЛОГИСТИКЕ ЛЕЧЕНИЯ

**Опухоли ГОЛОВЫ
и ШЕИ** ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
научно-практический
рецензируемый
журнал

**ОНКО
ГЕМАТОЛОГИЯ**
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

УСПЕХИ
МОЛЕКУЛЯРНОЙ
ОНКОЛОГИИ Онлайн-версия журнала
доступна по адресу:
<http://jmo.abvpress.ru/jour>
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**ОНКО
ПАТОЛОГИЯ**
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

О П У Х О Л И
**ЖЕНСКОЙ
РЕПРОДУКТИВНОЙ
СИСТЕМЫ** ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**Российский
Биотерапевтический
Журнал** Rossiyskiy Bioterapevticheskiy Zhurnal
ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Г А З Е Т Ы

Онкология Сегодня
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ ОНКОЛОГОВ

Урология сегодня www.urologia.ru
специализированное издание для урологов
Выпуск 1 2011 год

СОВРЕМЕННАЯ
КАРДИОЛОГИЯ www.cardiologist.ru

**НЕВРОЛОГИЯ
СЕГОДНЯ** СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ГАЗЕТА
ДЛЯ НЕВРОЛОГОВ

**ПЕДИАТРИЯ
СЕГОДНЯ** СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ГАЗЕТА
ДЛЯ ПЕДИАТРОВ

**Акушерство
и гинекология** сегодня
www.abvpress.ru

**THE JOURNAL OF THE REGIONAL PUBLIC ORGANIZATION
“SOCIETY OF COLORECTAL ONCOLOGISTS”**



The journal “Colorectal Oncology” is put on the Higher Attestation Commission list of leading peer-reviewed scientific periodicals recommended to publish the basic research results of candidate’s and doctor’s theses.

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

Colorectal **ONCOLOGY**

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

QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

<http://ok.abvpress.ru>

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

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

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

FOUNDED IN 2010

2 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.2. 1–72

© PH “ABV-Press”, 2019

Pressa Rossii catalogue index: 80011

Printed at the Mediacolor LLC

3000 copies

[http://ok.abvpress.ru/](http://ok.abvpress.ru)

CHIEF EDITOR

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

Содержание

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

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

<i>М.Б. Долгушин, А.И. Михайлов, С.С. Гордеев</i> Роль ПЭТ/КТ с ¹⁸ F- фтордезоксиглюкозой в выявлении прогрессирования колоректального рака у асимптоматических пациентов с повышенным уровнем раково-эмбрионального антигена (обзор литературы)	11
<i>Ю.С. Корнева, Р.В. Украинец</i> Морфологические особенности муцинозной аденокарциномы толстой кишки и их эмбриогенетические предпосылки	16
<i>А.А. Балкаров, М.В. Алексеев, Е.Г. Рыбаков, С.И. Севостьянов</i> Трансанальное и трансабдоминальное укрепление колоректального аппаратного анастомоза как метод профилактики его несостоятельности: обзор литературы	23

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

<i>М.Ю. Федянин, Л.Ю. Владимирова, В.А. Чубенко, Л.А. Загорская, А.В. Беляева, Л.В. Болотина, Ф.В. Моисеенко, О.Л. Фахрутдинова, С.А. Белухин, А.С. Жабина, Л.В. Халикова, В.М. Моисеенко, А.А. Мещеряков, Е.В. Артамонова, И.А. Покатаев, А.И. Хасанова, А.В. Белоногов, Х.С. Мусаева, О.Ю. Новикова, И.Ю. Страдаева, И.Л. Попова, Г.З. Мухаметишина, Р.В. Орлова, С.П. Эрдниева, А.К. Иванова, А.В. Андросова, П.С. Феоктистова, Е.С. Кузьмина, Е.В. Карабина, О.В. Некрасова, В.М. Шерстнев, А.А. Мищенко, Л.А. Мукова, Б.Х. Кертиева, Г.И. Косарь, С.Н. Осодоева, А.И. Кац, Р.Р. Малина, А.А. Трякин, С.А. Тюляндин</i> Факторы, ассоциированные с эффективностью комбинации FOLFIRI и афлиберцепта при метастатическом раке толстой кишки	29
<i>С.Н. Щаева</i> Оказание экстренной хирургической помощи больным с осложненным колоректальным раком в общехирургических стационарах: многофакторный анализ непосредственных и отдаленных результатов лечения	38
<i>Р.И. Тамразов, Ю.А. Барсуков, З.З. Мамедли, В.А. Алиев, В.А. Иванов</i> Результаты сфинктеросохраняющих операций у больных раком прямой кишки на этапах хирургического и комбинированного лечения: многолетний опыт специализированной клиники	47

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

<i>К.П. Сивоконев, Г.П. Генс, О.Ю. Стукалова, В.В. Маслов, Н.В. Гайдамака, Л.И. Коробкова</i> Глубокий кистозный колит: обзор литературы и клинический случай	62
--	----

Contents

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

LITERATURE REVIEW

<i>M.B. Dolgushin, A.I. Mikhaylov, S.S. Gordeev</i> The role of PET/CT with ¹⁸ F-fluorodeoxyglucose in detecting the progression of colorectal cancer in asymptomatic patients with elevated level of carcinoembryonic antigen (literature review)	11
<i>Yu.S. Korneva, R.V. Ukrainets</i> Morphological characteristics of mucinous adenocarcinoma of the colon and its embryogenetic premises	16
<i>A.A. Balkarov, M.V. Alekseev, E.G. Rybakov, S.I. Sevostiyarov</i> Transanal and transabdominal reinforcement of staple line of colorectal anastomosis as a method of prevention of its leakage: literature review	23

ORIGINAL REPORT

<i>M.Yu. Fedyanin, L.Yu. Vladimirova, V.A. Chubenko, L.A. Zagorskaya, A.V. Belyaeva, L.V. Bolotina, F.V. Moiseenko, O.L. Fakhrutdinova, S.A. Belukhin, A.S. Zhabina, L.V. Khalikova, V.M. Moiseenko, A.A. Meshcheryakov, E.V. Artamonova, I.A. Pokataev, A.I. Khasanova, A.V. Belonogov, Kh.S. Musaeva, O.Yu. Novikova, I.Yu. Stradaeva, I.L. Popova, G.Z. Mukhametshina, R.V. Orlova, S.P. Erdniev, A.K. Ivanova, A.V. Androsova, P.S. Feoktistova, E.S. Kuzmina, E.V. Karabina, O.V. Nekrasova, V.M. Sherstnev, A.A. Mishchenko, L.A. Mukova, B.Kh. Kertiev, G.I. Kosar, S.N. Osodoeva, A.I. Kats, R.R. Malina, A.A. Tryakin, S.A. Tjulandin</i> Factors associated with efficacy of FOLFIRI/aflibercept in patients with metastatic colon cancer	30
<i>S.N. Shchaeva</i> Emergency surgeries for complicated colorectal cancer performed in hospitals for general surgery: multivariate analysis of short-term and long-term treatment outcomes	38
<i>R.I. Tamrazov, Yu.A. Barsukov, Z.Z. Mamedli, V.A. Aliev, V.A. Ivanov</i> Outcomes of sphincter-sparing surgeries in patients with rectal cancer: long-term experience of a specialized clinic	47

CASE REPORT

<i>K.P. Sivokonev, G.P. Gens, O.Yu. Stukalova, V.V. Maslov, N.V. Gaydamaka, L.I. Korobkova</i> Colitis cystica profunda: literature review and case report	62
---	----

От редакции

Дорогие коллеги!

Наш журнал находится на пороге значительных перемен. За 8 лет существования он прочно утвердился в отечественной научной среде как авторитетное, качественное, но узкоспециализированное издание. С ростом требований, предъявляемых к научным работам, они становятся все более «штучным» товаром, требующим глубокого анализа, обсуждения и рассмотрения. В то же время в России крайне мало специализированных онкопроктологических отделений. Подавляющее большинство наших читателей являются специалистами более широкого профиля. В связи с этим мы приняли решение о переименовании журнала: уже со следующего выпуска он будет называться «Тазовая хирургия и онкология». При этом наш журнал останется верен традициям, сохранит узнаваемый дизайн, прежний (возможно, несколько расширенный) состав редакционной коллегии, персонализированный и тщательный подход к рецензированию поступающих материалов. Учитывая, что изменения затрагивают только название, за журналом сохранятся статус рекомендованного ВАК и накопленный импакт-фактор. Мы планируем расширить аудиторию, чтобы более полно освещать интересующие наших читателей разделы онкологии, а также иметь возможность уделять больше внимания присылаемым материалам.

Мы рады, что последний номер журнала со старым названием имеет насыщенное научное содержание. В статье о морфологических особенностях муцинозной аденокарциномы читатели смогут подробнее узнать, почему все чаще обсуждается выделение этой формы колоректального рака как самостоятельного заболевания, а собранная авторами информация может послужить отправной точкой для инициации новых исследований.

ПЭТ/КТ является высокоинформативным, но дорогостоящим методом диагностики. Обзорная статья М. Б. Долгушина и соавт. позволит обратить внимание на ряд клинических ситуаций, в которых этот метод диагностики будет максимально полезным.

Наш постоянный автор С. Н. Шаева представляет наиболее крупный опыт проведенного за последние годы экстренного хирургического лечения больных колоректальным раком. Это одна из серии публикаций, которые могут позволить найти пути оптимизации лечения наиболее тяжелой категории пациентов.

Мы благодарим всех читателей и надеемся продолжить обсуждать ваши научные работы в «Тазовой хирургии и онкологии».

*Искренне Ваша,
редакционная коллегия*

Роль ПЭТ/КТ с ¹⁸F- фтордезоксиглюкозой в выявлении прогрессирования колоректального рака у асимптоматических пациентов с повышенным уровнем раково-эмбрионального антигена (обзор литературы)

М.Б. Долгушин, А.И. Михайлов, С.С. Гордеев

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

Контакты: Азат Игоревич Михайлов azatmikhailov@gmail.com

Совмещенная с компьютерной томографией позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ/КТ) с использованием ¹⁸F-фтордезоксиглюкозы при колоректальном раке представляет собой высокочувствительный метод визуализации, позволяющий выявлять злокачественные очаги, характеризующиеся повышенным метаболизмом глюкозы. В настоящее время все большее количество исследований показывают дополнительную ценность ПЭТ/КТ для диагностики прогрессирования колоректального рака. Особую проблему представляет группа пациентов, страдающих колоректальным раком, с отрицательными или неоднозначными результатами лучевых методов диагностики, но с повышенным уровнем раково-эмбрионального антигена. Многие исследования подтверждают мнение о том, что раннее использование ПЭТ/КТ с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой может иметь прогностическую ценность в лечении таких пациентов.

Ключевые слова: колоректальный рак, раково-эмбриональный антиген, ¹⁸F-фтордезоксиглюкоза, позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией

Для цитирования: Долгушин М.Б., Михайлов А.И., Гордеев С.С. Роль ПЭТ/КТ с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой в выявлении прогрессирования колоректального рака у асимптоматических пациентов с повышенным уровнем раково-эмбрионального антигена (обзор литературы). Онкологическая колопроктология 2019;9(2):11–5.

DOI: 10.17650/2220-3478-2019-9-2-11-15

The role of PET/CT with ¹⁸F-fluorodeoxyglucose in detecting the progression of colorectal cancer in asymptomatic patients with elevated level of carcinoembryonic antigen (literature review)

M.B. Dolgushin, A.I. Mikhaylov, S.S. Gordeev

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

Positron emission tomography—computed tomography (PET/CT) with ¹⁸F-fluorodeoxyglucose in colorectal cancer is a highly sensitive imaging technique that detects malignant foci characterized by increased glucose metabolism. Currently, an increasing number of studies indicate the added value of PET/CT for the diagnosis and preoperative restaging of recurrent colorectal cancer. A special problem is a group of patients suffering from colorectal cancer, with negative or ambiguous results of radiology methods, but with an elevated level of carcinoembryonic antigen. Many studies confirm the opinion that early use of PET/CT with ¹⁸F-fluorodeoxyglucose may have predictive value in the treatment of such patients.

Key words: colorectal cancer, carcinoembryonic antigen, ¹⁸F-fluorodeoxyglucose, positron emission tomography combined with computed tomography

For citation: Dolgushin M.B., Mikhaylov A.I., Gordeev S.S. The role of PET/CT with ¹⁸F-fluorodeoxyglucose in detecting the progression of colorectal cancer in asymptomatic patients with elevated level of carcinoembryonic antigen (literature review). Onkologicheskaya Kolo-proktologiya = Colorectal Oncology 2019;9(2):11–5.

Введение

Недостаточную эффективность скрининговых методов подтверждает факт наличия отдаленных метастазов у 30 % пациентов на момент установки

диагноза колоректального рака (КРР) [1]. Примерно у 40 % больных определяется рецидив КРР в первые 2 года после комплексного лечения [2–4], и только 25 % из них излечимы хирургическим путем. Более

50 % рецидивов составляют случаи КРР с метастазами в печени [1].

Эти факты указывают на то, что многие пациенты с прогрессирующим КРР имели невыявленные опухолевые очаги и изначально не имели шансов на лечение только хирургическим методом.

Распределение ^{18}F -фтордезоксиглюкозы при колоректальном раке

Клетки аденокарциномы кишечного типа (95 % случаев КРР) характеризуются высоким уровнем метаболизма глюкозы, обусловленным усиленной активностью гликолитических ферментов (гексокиназы, фосфофруктокиназы и пируватдегидрогеназы) и увеличенным мембранным трансфером глюкозы, вызванным повышенным количеством транспортных молекул. Активация генов, кодирующих синтез глюкозных транспортеров, является одним из признаков злокачественной трансформации. Относительная гипоцеллюлярность слизистых аденокарцином толстой кишки (до 5 % случаев КРР) приводит к снижению накопления ^{18}F -фтордезоксиглюкозы (^{18}F -ФДГ), и чувствительность позитронно-эмиссионной томографии снижается до 58 % против 92 % при аденокарциномах без выраженного слизееобразования [5].

Специфичность позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), может быть снижена за счет физиологического накопления ^{18}F -ФДГ в стенках неизменного кишечника, некапсулированной лимфоидной ткани слепой кишки, доброкачественных полипах толстой кишки и при воспалительных изменениях в кишечнике [1, 6–8].

Области применения ПЭТ/КТ в диагностике колоректального рака

Основная область применения ПЭТ/КТ в диагностике КРР – оценка распространенности заболевания при подозрении или установленном наличии потенциально резектабельных отдаленных метастазов [9, 10]. ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ позволяет выявлять рецидив после комплексного лечения КРР и часто приводит к изменениям в тактике лечения [1, 11, 12]. ПЭТ/КТ также отведена роль альтернативной методики в случаях наличия противопоказаний к проведению КТ с контрастным усилением «для контроля аномалий, выявленных при КТ» [13].

При первичном стадировании КРР чувствительность, специфичность и диагностическая точность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ составляет 80, 69 и 75 % соответственно, а при рецидивах – 89, 92 и 90 % соответственно [13]. Также ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ используется для оценки эффекта химиотерапии, лучевого лечения и прогнозирования эффекта терапии, в процессе которой метаболическая активность в метастатических очагах снижается [9, 14, 15]. Кроме того, ПЭТ/КТ

с ^{18}F -ФДГ успешно используется в диагностике рецидивов и продолженного роста опухоли после резекций печени, аблаций, эмболизаций метастазов [10, 16, 17].

Отмечается значительное влияние ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ на смену тактики лечения (до 30 % случаев) при прогрессировании КРР [18, 19].

Значение увеличения уровня раково-эмбрионального антигена в клинической практике

Нормальным уровнем раково-эмбрионального антигена (РЭА) считается значение 0–5 нг/мл, небольшое повышение возможно у курящих пациентов или страдающих неопухолевыми заболеваниями желудочно-кишечного тракта (цирроз печени, хронический гепатит, панкреатит, язвенный колит, болезнь Крона и т. д.) [20]. Увеличение уровня циркулирующего в крови РЭА – достаточно чувствительный признак прогрессирования КРР и широко используется с целью послеоперационного наблюдения [21]. Уровень РЭА в сыворотке крови может увеличиваться до развития других клинических признаков болезни, в среднем опережая их на 4,5–8,0 мес [22].

По данным ряда исследователей, специфичность РЭА при выявлении рецидивов КРР варьирует от 30 до 80 % при чувствительности в среднем около 40 %. Чувствительность РЭА коррелирует с объемом опухолевой ткани: уровень РЭА редко повышается при ранних формах КРР, но при наличии диссеминированного процесса его повышение отмечается более чем у 85 % пациентов. Было также доказано, что высокодифференцированные аденокарциномы и опухоли восходящего отдела ободочной кишки чаще приводят к повышению уровня РЭА, чем КРР другой первичной локализации [23].

Доказано, что мониторинг уровня РЭА – наиболее экономически целесообразный индикатор прогрессирования КРР [24, 25]. Во многих исследованиях показано, что резекция одиночных метастазов в печени или легких улучшает 5-летнюю выживаемость до 35–60 % пациентов, а 10-летнюю – до 28 % [3, 26, 27]. После повторной попытки резекции метастазов 5-летняя безрецидивная выживаемость достигается уже только у 20–40 % пациентов [28]. Ни один другой способ воздействия на опухолевую ткань, включая локальную деструкцию, не давал лучших отдаленных результатов [29].

К сожалению, только 25–30 % пациентов на момент выявления рецидива КРР фактически излечимы хирургическим путем [2, 28, 30]. Но если операция не показана, раннее назначение химиотерапии при бессимптомном метастатическом раке толстой кишки может увеличить бессимптомную выживаемость и сохранить качество жизни [31].

Согласно большинству современных международных и российских практических рекомендаций (American Society of Clinical Oncology, American Society

of Colon & Rectal Surgeons, National Comprehensive Cancer Network (NCCN), European Society for Medical Oncology (ESMO), Ассоциации онкологов России, Российского общества клинической онкологии), если клинически показана резекция солитарных метастазов, послеоперационный мониторинг уровня РЭА следует проводить каждые 3 мес в течение минимум 2 лет. Стандартные методы диагностики, включающие КТ и эндоскопические методы обследования, не всегда позволяют точно определить локализацию рецидива, что ведет к задержке начала терапии и, соответственно, снижению вероятности полного излечения. Повышенный уровень РЭА в сыворотке крови вызывает подозрение о возможном прогрессировании КРР, однако однозначное определение тактики лечения осложнено ограниченной специфичностью данного показателя – ложноположительные результаты отмечаются примерно в 10–30 % случаев [21]. Поэтому данной группе пациентов необходим неинвазивный метод с чувствительностью, превосходящей таковую у стандартных методов визуализации, во-первых, для подтверждения рецидива заболевания, во-вторых, для выбора группы пациентов, подлежащих потенциально радикальной резекции метастазов.

Применение ПЭТ/КТ при увеличении уровня раково-эмбрионального антигена

ПЭТ/КТ с использованием ^{18}F -ФДГ представляет собой высокочувствительный метод визуализации, позволяющий по всему организму выявлять злокачественные очаги, характеризующиеся повышенным метаболизмом глюкозы по сравнению с нормальными тканями. В настоящее время все большее количество исследований показывает дополнительную ценность ПЭТ/КТ для диагностики и предоперационного стадирования КРР после прогрессирования. Это привело к одобрению страховыми компаниями использования ПЭТ/КТ в данной области в нескольких странах, включая Россию и США. Согласно действующим рекомендациям NCCN, подозрение на прогрессирование и повышение РЭА при последовательном двукратном исследовании может являться показанием к проведению ПЭТ/КТ. Подтвержденные КТ, магнитно-резонансной томографией и/или биопсией метастазы также являются показанием для выполнения ПЭТ/КТ [11, 12]. В то же время, не отрицая преимуществ ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, из-за недостаточной изученности вопроса Американское общество колоректальных хирургов (American Society of Colon & Rectal Surgeons) до сих пор рекомендует ПЭТ/КТ только «для контроля аномалий, выявленных при КТ» [13]. Такую же позицию занимает ESMO: его специалисты утверждают, что ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ может предоставлять дополнительную информацию главным образом у пациентов с высоким риском внепеченочных метастазов, поэтому в настоящее время

нет единого мнения относительно того, в какой группе больных возможно использование ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ с наибольшей выгодой, и нынешний уровень доказательности недостаточно высок для того, чтобы рекомендовать использование метода у всех пациентов [25].

По данным крупного метаанализа, включившего 11 исследований, 106 (20,8 %) из 510 пациентов имели истинно отрицательные результаты ПЭТ/КТ при повышенном уровне РЭА. Общая чувствительность и специфичность в выявлении прогрессирования КРР у пациентов с повышенным уровнем РЭА для ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ составили 94,1 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 89,4–97,1) и 77,2 % (95 % ДИ 66,4–85,9) соответственно. ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ признана авторами действенным методом диагностики прогрессирования КРР с повышением уровня РЭА [20].

Группа исследователей из научного центра клинической онкологии Ольборгского университета (Дания) в 2015 г. также подтвердила высокую эффективность использования ПЭТ/КТ при повышении уровня РЭА (чувствительность 85,7 %, специфичность 94,7 %) и рекомендует ПЭТ/КТ как основной метод выявления рецидива. Исследователи показали, что показатель SUV_{\max} (maximum standardized uptake value) в опухолевых очагах составил в среднем 8,6 (от 1,3 в легких до 19,9 в печени). Уровень накопления ^{18}F -ФДГ (SUV_{\max}) сильно варьировал при различной локализации опухолевой ткани – характерных уровней накопления радиофармацевтического препарата для конкретных локализаций выявлено не было (местный рецидив – 7,8 (2,9–18,8); локорегионарные метастазы – 8,3 (6,2–10,0); печень – 10,0 (3,3–19,9); легкие – 5,5 (1,3–13,3); отдаленные лимфатические узлы – 12,0 (8,1–19,5)). Уровень РЭА в данном исследовании составил от 1,5 до 164,0 нг/мл (медиана 5,6 нг/мл), при этом статистически значимой корреляции диагностической точности с уровнем антигена и количеством выявленных патологических очагов выявлено не было [32].

Проспективное рандомизированное исследование, в котором оценивались КТ и ПЭТ, включающее 263 пациента, показало, что результаты ПЭТ приводят к изменению тактики лечения только у 7,6 % пациентов [33], в то же время ретроспективный анализ данных ПЭТ указывает на изменение тактики ведения пациентов в более чем 30 % случаев [18]. Метаанализ исследований роли ПЭТ и ПЭТ/КТ у пациентов с метастазами в печени сообщает о влиянии результатов ПЭТ на лечение в среднем около 24 % случаев, учитывая средний показатель выявляемости внепеченочных метастазов до 32 % [34].

В исследовании К. Khan и соавт., включившем 1200 пациентов, применение ПЭТ/КТ у асимптоматических пациентов с повышением уровня РЭА и неоднозначными и/или нормальными данными рутинных исследований позволило выявить прогресс-

сирование заболевания у 64 % пациентов. Чувствительность ПЭТ/КТ в выявлении рецидива составила 88 % (95 % ДИ 76–95), специфичность – также 88 % (95 % ДИ 71–97). Из пациентов с выявленным при ПЭТ/КТ рецидивом 55 % больных были признаны пригодными для дальнейшей радикальной терапии. Медиана времени до прогрессирования у данных пациентов (8,8 мес против 2,2 мес), медиана общей выживаемости (39,9 мес против 15,6 мес) и 5-летняя выживаемость (36,8 % против 6,1 %) были значительно выше, чем у пациентов, не получавших терапию [22].

Заключение

Пациенты, страдающие КРР, с отрицательными или неоднозначными результатами лучевых методов диагностики, но с повышенным уровнем РЭА представляют собой серьезную проблему для лечащих врачей. Многие исследования подтверждают мнение о том, что раннее использование ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ может иметь прогностическую ценность в лечении таких пациентов. Долгосрочного контроля заболевания

и прогресса в лечении можно достичь в подгруппе пациентов с единичными метастазами, которые поддаются потенциально радикальным лечебным стратегиям. До 50 % пациентов с рецидивами КРР по-прежнему потенциально могут проходить специфическую терапию. У таких пациентов может быть достигнута долгосрочная выживаемость по сравнению с пациентами с невыявленными причинами повышения уровня РЭА. Выявление же дополнительных очагов опухолевой патологии с помощью ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ может сократить нецелесообразные попытки радикального лечения у 24–32 % больных [34]. Выраженной корреляции между уровнем РЭА, локализацией, количеством, значениями SUV_{max} патологических очагов, выявленных с помощью ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ, не отмечалось ни в одном из проведенных исследований. Обнадешивает то, что чувствительность и специфичность в выявлении рецидива существенно не изменялись в зависимости от уровня РЭА, что указывает на то, что преимущества ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ сохраняются даже при минимальном повышении уровня РЭА.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kitajima K., Murakami K., Yamasaki E. et al. Performance of integrated FDG PET/contrast-enhanced CT in the diagnosis of recurrent colorectal cancer: comparison with integrated FDG PET/non-contrast-enhanced CT and enhanced CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36(9):1388–96. PMID: 19370346. DOI: 10.1007/s00259-009-1081-5.
- Hammond K., Margolin D.A. The role of postoperative surveillance in colorectal cancer. *Clin Colon Rectal Surg* 2007;20(3):249–54. PMID: 20011206. DOI: 10.1055/s-2007-984869.
- Adam R., Pascal G., Azoulay D. et al. Liver resection for colorectal metastases: the third hepatectomy. *Ann Surg* 2003;238(6):871–84. PMID: 14631224. DOI: 10.1097/01.sla.0000098112.04758.4e.
- Simmonds P.C., Primrose J.N., Colquitt J.L. et al. Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies. *Br J Cancer* 2006;94:982–99. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603033. PMID: 16538219.
- Berger K.L., Nicholson S.A., Dehdashti F., Siegel B.A. FDG PET evaluation of mucinous neoplasms: correlation of FDG uptake with histopathologic features. *AJR Am J Roentgenol* 2000;174(4):1005–8. PMID: 10749239. DOI: 10.2214/ajr.174.4.1741005.
- Zhu A., Lee D., Shim H. Metabolic positron emission tomography imaging in cancer detection and therapy response. *Semin Oncol* 2011;38(1):55–69. PMID: 21362516. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2010.11.012.
- Cipe G., Ergul N., Hasbahceci M. et al. Routine use of positron-emission tomography/computed tomography for staging of primary colorectal cancer: does it affect clinical management? *World J Surg Oncol* 2013;11(1):49. PMID: 23445625. DOI: 10.1186/1477-7819-11-49.
- Lee J.H., Lee M.R. Positron emission tomography/computed tomography in the staging of colon cancer. *Ann Coloproctol* 2014;30(1):23–7. PMID: 24639967. DOI: 10.3393/ac.2014.30.1.23.
- Orlacchio A., Schillaci O., Fusco N. et al. Role of PET/CT in the detection of liver metastases from colorectal cancer. *Radiol Med* 2009;114(4):571–85. PMID: 19444590. DOI: 10.1007/s11547-009-0393-7.
- Travaini L.L., Trifirò G., Ravasi L. et al. Role of [18F]FDG-PET/CT after radiofrequency ablation of liver metastases: preliminary results. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35(7):1316–22. PMID: 18338164. DOI: 10.1007/s00259-008-0748-7.
- Benson A.B., Venook A.P., Al-Hawary M.M. et al. NCCN Guidelines Insights: Colon Cancer, version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw* 2018;16(4):359–69. PMID: 29632055. DOI: 10.6004/jncn.2018.0021.
- Benson A.B., Venook A.P., Al-Hawary M.M. et al. Rectal Cancer, version 2.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2018;16(7):874–901. PMID: 30006429. DOI: 10.6004/jncn.2018.0061.
- Steele S.R., Chang G.J., Hendren S. et al. Practice guideline for the surveillance of patients after curative treatment of colon and rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2015;58(8):713–25. PMID: 26163950. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000410.
- Kuker R.A., Mesoloras G., Gulec S.A. Optimization of FDG-PET/CT imaging protocol for evaluation of patients with primary and metastatic liver disease. *Int Semin Surg Oncol* 2007;4(1):17. PMID: 17623095. DOI: 10.1186/1477-7800-4-17.
- De Bruyne S., Van Damme N., Smeets P. et al. Value of DCE-MRI and FDG-PET/CT in the prediction of response to preoperative chemotherapy with bevacizumab for colorectal liver metastases. *Br J Cancer* 2012;106(12):1926–33. PMID: 22596235. DOI: 10.1038/bjc.2012.184.
- Werner M.K., Brechtel K., Beyer T. et al. PET/CT for the assessment and quantification of ⁹⁰Y biodistribution after selective internal radiotherapy (SIRT) of liver metastases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37(2):407–8. PMID: 19997914. DOI: 10.1007/s00259-009-1317-4.
- Bienert M., McCook B., Carr B.I. et al. ⁹⁰Y microsphere treatment of unresectable liver metastases: changes in ¹⁸F-FDG uptake and tumour size on PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32(7):778–87. PMID: 15772860. DOI: 10.1007/s00259-004-1752-1.

18. Petersen R.K., Hess S., Alavi A. et al. Clinical impact of FDG-PET/CT on colorectal cancer staging and treatment strategy. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2014;4(5):471–82. PMID: 25143865.
19. Laurens S.T., Oyen W.J. Impact of Fluorodeoxyglucose PET/Computed Tomography on the Management of Patients with Colorectal Cancer. *PET Clin* 2015;10(3):345–60. PMID: 26099671. DOI: 10.1016/j.cpet.2015.03.007.
20. Lu Y.Y., Chen J.H., Chien C.R. et al. Use of FDG-PET or PET/CT to detect recurrent colorectal cancer in patients with elevated CEA: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2013;28(8):1039–47. PMID: 23407908. DOI: 10.1007/s00384-013-1659-z.
21. Flamen P., Hoekstra O.S., Homans F. et al. Unexplained rising carcinoembryonic antigen (CEA) in the postoperative surveillance of colorectal cancer: the utility of positron emission tomography (PET). *Eur J Cancer* 2001;37(7):862–9. PMID: 11313174. DOI: 10.1016/S0959-8049(01)00049-1.
22. Khan K., Athauda A., Aitken K. et al. Survival outcomes in asymptomatic patients with normal conventional imaging but raised carcinoembryonic antigen levels in colorectal cancer following positron emission tomography-computed tomography imaging. *Oncologist* 2016;21(12):1502–08. PMID: 27742904. DOI: 10.1634/theoncologist.2016-0222.
23. Goldstein M.J., Mitchell E.P. Carcinoembryonic antigen in the staging and follow-up of patients with colorectal cancer. *Cancer Invest* 2005;23(4):338–51. PMID: 16100946. DOI: 10.1081/CNV-58878.
24. Graham R.A., Wang S., Catalano P.J., Haller D.G. Postsurgical surveillance of colon cancer. Preliminary cost analysis of physician examination, carcinoembryonic antigen testing, chest X-ray, and colonoscopy. *Ann Surg* 1998;228(1):59–63. PMID: 9671067.
25. Van Cutsem E., Cervantes A., Adam R. et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2016;27(8):1386–422. PMID: 27380959. DOI: 10.1093/annonc/mdw235.
26. Fong Y., Fortner J., Sun R.L. et al. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999;230:309–18. PMID: 10493478.
27. Simmonds P.C., Primrose J.N., Colquitt J.L. et al. Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: A systematic review of published studies. *Br J Cancer* 2006;94:982–99. PMID: 16538219. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603033.
28. Huebner R.H., Park K.C., Shepherd J.E. et al. A meta-analysis of the literature for whole-body FDG PET detection of recurrent colorectal cancer. *J Nucl Med* 2000;41(7):1177–89. PMID: 10914907.
29. Заривчакский М.Ф., Мугатаров И.Н., Каменских Е.Д. Хирургическое лечение метастазов колоректального рака в печень. *Анналы хирургической гепатологии* 2018;23(1):80–7. DOI: 10.16931/1995-5464.2018-1-80-87. [Zarivchatskiy M.F., Mugatarov I.N., Kamenskikh E.D. Surgical treatment of colorectal liver metastases. *Annaly Khirurgicheskoy Gepatologii = Annals of Surgical Hepatology* 2018;23(1):80–7. (In Russ.)]
30. Bipat S., van Leeuwen M.S., Comans E.F. et al. Colorectal liver metastases: CT, MR imaging, and PET for diagnosis – meta-analysis. *Radiology* 2005;237:123–31. PMID: 16100087. DOI: 10.1148/radiol.2371042060.
31. Ackland S.P., Jones M., Tu D. et al. A meta-analysis of two randomised trials of early chemotherapy in asymptomatic metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2005;93(11):1236–43. PMID: 16265352. DOI: 10.1038/sj.bjc.6602841.
32. Gade M., Kubik M., Fisker R.V. et al. Diagnostic value of 18F-FDG PET/CT as first choice in the detection of recurrent colorectal cancer due to rising CEA. *Cancer Imaging* 2015;15:11. PMID: 26263901. DOI: 10.1186/s40644-015-0048-y.
33. Moulton C., Levine M.N., Law C. et al. An Ontario Clinical Oncology Group (OCOG) randomized controlled trial (RCT) assessing FDG PET/CT in resectable liver colorectal adenocarcinoma metastases (CAM). *J Clin Oncol* 2011;29(suppl):abstr. 3520. DOI: 10.1200/jco.2011.29.15_suppl.3520.
34. Maffione A.M., Lopci E., Bluemel C. et al. Diagnostic accuracy and impact on management of 18F-FDG PET and PET/CT in colorectal liver metastasis: a meta-analysis and systematic review. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42(1):152–63. PMID: 25319712. DOI: 10.1007/s00259-014-2930-4.

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

ORCID авторов/ORCID of authors

М.Б. Долгушин/M.B. Dolgushin: <http://orcid.org/0000-0003-3930-5998>
А.И. Михайлов/A.I. Mikhaylov: <https://orcid.org/0000-0001-7460-3267>
С.С. Гордеев/S.S. Gordeev: <https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>

Морфологические особенности муцинозной аденокарциномы толстой кишки и их эмбриогенетические предпосылки

Ю.С. Корнева^{1,2}, Р.В. Украинец¹

¹Кафедра патологической анатомии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 214019 Смоленск, ул. Крупской, 28;

²отделение клинической патологии № 2 им. проф. В.Г. Молоткова ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии»; Россия, 214020 Смоленск, проспект Гагарина, 27

Контакты: Юлия Сергеевна Корнева ksu1546@yandex.ru

Данный обзор раскрывает анатомо-физиологические и эмбриогенетические особенности проксимального отдела толстой кишки, обосновывая причины столь частой локализации там муцинозной аденокарциномы (МАК). Показано, что более поздняя дифференцировка в эмбриогенезе обуславливает относительную недостаточность проксимального отдела как структуры пищеварительной и иммунной систем. Физиологически более низкая плотность лимфоидной ткани (GALT) здесь приводит к формированию определенного состава кишечной микробиоты, отличного от такового в дистальном отделе, что является значимым звеном в этиопатогенезе злокачественных новообразований проксимального отдела толстой кишки. Подтверждают это различный состав биопленок на поверхности эпителиальных опухолей в правой и левой половинах толстой кишки и различия в молекулярно-генетических механизмах канцерогенеза в зависимости от локализации рака. Характерные для проксимального отдела изменения в виде CIMP-фенотипа, микросателлитной нестабильности и мутаций протоонкогена BRAF приводят к избыточной секреции отдельных фракций муцина (преимущественно MUC2 и MUC5AC), дисбалансу его состава и формированию МАК. Более ранний возраст ее манифестации, частая ассоциация с наследственным непוליпозным колоректальным раком, сходное с эмбриональным периодом преобладание фракций MUC2 и MUC5AC, а также более высокий уровень раково-эмбрионального антигена у пациентов с МАК указывают на влияние анатомо-физиологических и эмбриогенетических особенностей проксимального отдела толстой кишки на канцерогенез. Таким образом, детальное понимание канцерогенеза МАК необходимо для адекватной оценки возможностей своевременной и эффективной профилактики ее возникновения, а также рассмотрения ее в качестве самостоятельной нозологической единицы с определенными принципами лечения.

Ключевые слова: муцинозная аденокарцинома, муцины, микросателлитная нестабильность, кишечный микробиоценоз, проксимальный отдел толстой кишки, GALT

Для цитирования: Корнева Ю.С., Украинец Р.В. Морфологические особенности муцинозной аденокарциномы толстой кишки и их эмбриогенетические предпосылки. Онкологическая колопроктология 2019;9(2):16–22.

DOI: 10.17650/2220-3478-2019-9-2-16-22

Morphological characteristics of mucinous adenocarcinoma of the colon and its embryogenetic premises

Yu.S. Korneva^{1,2}, R.V. Ukrainets¹

¹Department of Pathological Anatomy, Smolensk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 28 Krupskoy St., Smolensk 214019, Russia;

²Department of Clinical Pathology No. 2 named after Prof. V.G. Molotkov, Smolensk Regional Institute of Pathology; 27 Prospekt Gagarina, Smolensk 214020, Russia

This review reveals the anatomical, physiological and embryogenetic features of the proximal colon to explain the reasons for such frequent localization of mucinous phenotype of adenocarcinoma (MAC) here. It was shown that later differentiation in embryogenesis causes relative insufficiency of the proximal part as a structure of the digestive and immune systems. Physiologically lower lymphoid tissue (GALT) density here leads to the formation of a certain composition of the intestinal microbiota, which is different from that in the distal part, which is a significant link in the etiopathogenesis of proximal colon cancer. It is confirmed also by different composition of biofilms on the surface of epithelial tumors in the right and left halves of the colon, as well as differences in the molecular mechanisms of carcinogenesis, depending on the location of the cancer. Common for proximal part genetic changes, called as CIMP-phenotype, microsatellite instability and BRAF proto-oncogene mutation lead to excessive secretion of specific mucin fractions (mainly MUC2 and MUC5AC), the imbalance of its composition and the formation of MAC. An earlier age of onset, frequent association with hereditary non-polypous colorectal carcinoma, the predominance of MUC2 and MUC5AC fractions, similar to the embryonic period, as well as a higher level of cancer-embryonic antigen in patients with MAC indicate the influence of anatomical, physiological and embryogenetic features of the proximal colon on carcinogenesis long before its formation. Thus, a detailed understanding of MAC carcinogenesis is necessary for an adequate assessment of its effective prevention in time, as well as dealing with it as with specific nosological unit requiring specific treatment principles.

Key words: mucinous adenocarcinoma, mucus, microsatellite instability, gut microbiota, proximal colon, GALT

For citation: Korneva Yu.S., Ukrainets R.V. Morphological characteristics of mucinous adenocarcinoma of the colon and its embryogenetic premises. *Onkologicheskaya Koloproktologiya = Colorectal Oncology 2019;9(2):16–22.*

Введение

Муцинозная аденокарцинома (МАК) — относительно редкая разновидность колоректального рака с низкой степенью дифференцировки, частота встречаемости которой составляет от 6 до 19 % всех опухолей толстой кишки [1]. Несмотря на значительные достижения в диагностике, профилактике и лечении опухолей данной локализации, этот фенотип отличается неблагоприятным прогнозом, продолжая вызывать интерес у исследователей и клиницистов [2, 3], что связано с рядом причин. Во-первых, излюбленной локализацией МАК является проксимальный отдел толстой кишки [4–10], что затрудняет ее диагностику, при этом до сих пор не выяснены причины этой ярко выраженной тенденции. Во-вторых, редкое развитие симптомов кишечной непроходимости при локализации опухоли в правых отделах кишечника приводит пациентов к врачу чаще уже на поздней стадии процесса. В-третьих, манифестация МАК чаще наблюдается в возрасте до 50 лет (в среднем на 10–15 лет раньше, чем у пациентов с аденокарциномами толстой кишки без муцинозного компонента [11, 12]), что обуславливает социальную значимость данного заболевания. Таким образом, более детальное понимание канцерогенеза МАК необходимо для адекватной оценки возможностей ее своевременной и эффективной профилактики, диагностики и лечения.

Генетические особенности муцинозной аденокарциномы толстой кишки

«Слизистые озера» являются визитной карточкой МАК [4], что отражает гиперсекрецию муцинов клетками опухоли. Состав слизи также имеет свои особенности. В физиологических условиях бокаловидные клетки слизистой оболочки толстой кишки синтезируют в определенных пропорциях разнообразные фракции муцина, которые условно подразделяют на 2 класса. Первый класс представлен гелеобразующими муцинами, в число которых входят MUC2, MUC5AC, MUC5B и MUC6. Ко 2-му классу относят трансмембранные муцины: MUC1, MUC3A, MUC3B, MUC4, MUC12 и MUC17 [13]. Слизь, секретируемая клетками МАК, имеет более низкий показатель pH в сравнении с физиологическим [14], что связано с изменением соотношения фракций муцина. Для МАК характерно преобладание MUC5AC [13] и MUC2 в продуцируемой слизи [15]. В отношении гиперпродукции MUC2 известно, что данное явление связано с активацией фактора транскрипции *HATN1* в ядрах бокаловидных клеток толстой кишки. Интересно, что значительное повышение экспрессии данного фактора зафиксировано в ядрах клеток целого ряда неопластических

опухолей толстой кишки: гиперпластических полипов, зубчатых и ворсинчатых аденом. Однако экспрессия одноименного белка *HATN1* в тканях аденокарцином без муцинозного компонента и тубулярных аденом значительно ниже, что указывает на генетические различия данных процессов [15]. При исследовании генетических особенностей МАК наибольшую активность демонстрируют гены, ответственные за метаболизм муцинов и участвующие в клеточной дифференцировке: *AQP2+4,6*; *MUC5AC+4,2* и *MUC2+2,8*. Интересно отметить, что продукты кодирования именно этих генов являются преобладающими в составе муцина МАК [16]. Превалирование синтеза фракций MUC2 и MUC5AC характерно не только для МАК, но и для эмбрионального периода развития толстой кишки [17], поскольку активация вышеуказанных генов приходится на начало II триместра беременности [18]. Данная особенность наводит на мысль о наличии определенной связи между эмбриогенезом слизистой оболочки толстой кишки и канцерогенезом МАК, на что указывает и более высокий уровень раково-эмбрионального антигена у пациентов с МАК в сравнении с пациентами, страдающими аденокарциномой толстой кишки без муцинозного компонента [2]. Таким образом, муцинозный фенотип аденокарциномы является генетически отличным вариантом рака толстой кишки, который требует индивидуального подхода в отношении диагностики и лечения [1].

С чем же может быть связана подобная клеточная дифференцировка и особенность метаболизма муцинов в клетках МАК? Причиной этому, по мнению ряда исследователей, является нестабильность системы микросателлитов, цель которой — распознавание и удаление неправильно спаренных оснований, образованных в результате ошибок в процессе репликации ДНК [13]. Функционирование системы репарации неспаренных оснований ДНК регулируется работой ряда генов: *MSH2*, *MLH1*, *PMS2*, *MSH3*, *MSH6* и *MLH3*. Для МАК выявлено значительное снижение экспрессии *hMSH2*, *hMLH1* и *hMSH6*, что отражает наличие генетической нестабильности опухоли и ее прогрессии [19–21]. Y.S. Yoon и соавт. показали, что во всех исследуемых ими случаях МАК и аденокарцином с муцинозным компонентом имела место микросателлитная нестабильность [4]. Причиной ее развития является метилирование CpG-островков (таких как *hMLH1*), которые практически никогда не подвергаются метилированию в нормальных тканях. Таким образом, патологическое метилирование приводит к выключению целого ряда генов, что рассматривается как один из путей канцерогенеза и обозначается как CIMP-фенотип (CpG island methylator phenotype) [22].

С микросателлитной нестабильностью при МАК часто сочетаются мутации протоонкогена *BRAF* [23], основная функция которого заключается в регуляции MAP-киназы/ERKs. В результате мутации повышается пролиферативная активность и запускается дифференцировка клеток эпителия в сторону повышения секреции муцинов [3]. Интересно, что наблюдаемое повышение экспрессии miR-205 при МАК связано с индуцированием экспрессии MUC2 и в дальнейшем приводит к расширению бокаловидных клеток и формированию озер слизи [24].

Таким образом, на сегодняшний день известно, что наличие у пациента CIMP-фенотипа обуславливает патологическое метилирование CpG-островков *hMSH2*, *hMLH1* и *hMSH6*, что становится причиной значительного снижения экспрессии белков, кодируемых ими, и микросателлитной нестабильности. Эти и ряд других генетических изменений приводят к избыточной секреции отдельных фракций муцина (MUC2 и MUC5AC), дисбалансу его состава и формированию МАК.

Анатомо-физиологические и эмбриологические особенности проксимального отдела толстой кишки в качестве предпосылки для формирования муцинозной аденокарциномы

Замечено, что излюбленной локализацией МАК является проксимальный отдел толстой кишки, когда как в дистальном отделе она встречается значительно реже [4–10], при этом для опухолей проксимального отдела характерны эпигенетические изменения в виде CIMP-фенотипа и микросателлитной нестабильности, тогда как дистально локализующиеся опухоли характеризуются хромосомной нестабильностью [25, 26]. Таким образом, вышеописанные генетические особенности МАК тесно взаимосвязаны с топографическим положением опухоли. На сегодняшний день этиология возникновения CIMP-фенотипа остается неизвестной [22], и анализ данных литературы наводит на мысль, что она может быть связана с анатомо-физиологическими особенностями проксимального отдела толстой кишки и колонизирующей ее кишечной микробиотой. Учитывая уже замеченный параллелизм между эмбриогенезом слизистой оболочки толстой кишки и канцерогенезом МАК, необходимо более детально рассмотреть особенности развития толстой кишки в эмбриональном периоде и обратить внимание на формирование ее проксимального отдела. При изучении ряда источников литературы был обнаружен целый комплекс особенностей, которые могут выступать фундаментальной основой повышенного риска формирования CIMP-фенотипа с последующим развитием МАК.

Во-первых, это асинхронность созревания различных отделов толстой кишки. Из всех слоев ее стенки наиболее рано начинает формироваться эпителий будущей слизистой оболочки, и уже с 8-й недели

антенатального периода клетки эпителия разделяются на бокаловидные и всасывающие. Однако гистогенетические процессы формирования органа начинают протекать асинхронно, и к 5-му месяцу внутриутробного развития происходит разделение кишечной трубки посредством физиологической грыжи пупочного канатика на будущие тонкую и толстую кишку, имеющие в последующем индивидуальные программы развития ввиду различия выполняемых ими функций. Созревание стенки тонкой кишки начинается с ее проксимального отдела и протекает в краниокаудальном направлении, в то время как аналогичные процессы в толстой кишке берут начало от ее дистального отдела (будущей прямой кишки) и продолжают в краниальном направлении. На поздних этапах эмбриогенеза дистальные участки толстой кишки уже активно участвуют во всасывании, когда проксимальный отдел бездействует ввиду его относительной морфологической незрелости [27]. Таким образом, в эмбриогенезе для проксимального отдела толстой кишки характерно наиболее позднее становление как органа пищеварительной системы.

Во-вторых, это более низкая плотность первичных элементов ассоциированной с кишечником лимфоидной ткани (gut-associated lymphoid tissue, GALT). В ходе формирования слизистой оболочки кишки с момента становления микроциркуляторного русла происходит ее заселение циркулирующими клетками тимуса — предшественниками лимфоцитов. Иммунные клетки в свою очередь не хаотично инфильтрируют ткань кишечника, а фиксируются к уже сформированным участкам ретикулярной стромы, которая в последующем будет являться основой для становления лимфоидных фолликулов [28]. На 12–13-й неделе определяются единичные лимфобласты, которые к 15-й неделе начинают группироваться вокруг сосудов микроциркуляторного русла [29]. Скопления данных клеточных популяций являются зачатками GALT, важнейший этап развития и дифференцировки которой начинается с кормления ребенка в первые часы после рождения [30] и продолжается по мере «знакомства» его кишечника с новыми антигенами в постнатальном периоде. Распределение подобных лимфоидных островков в слизистой оболочке толстой кишки неравномерно: их больше в дистальном отделе, чем в проксимальном. Такой характер формирования плотности GALT наиболее вероятно связан с вышеописанным направлением формирования толстой кишки в эмбриогенезе.

В-третьих, это зависимость дифференцировки GALT от становления кишечной микробиоты. Сразу после рождения продолжается последующее развитие и дифференцировка кишечника, особенно его слизистой оболочки, что связано с формированием кишечного микробиоценоза. Именно микрофлора кишечника является необходимым условием конечной

дифференцировки слизистой оболочки толстой кишки [31] путем регуляции сигнальных путей Wingless/Integrated (Wnt). Именно эта система является одной из движущих сил в эмбриогенезе и дальнейшем развитии толстой кишки, участвует в формировании паттерна оси тела, направлении миграции клеток, а также их пролиферации и дифференцировке. Интересно, что активность работы Wnt-пути различна в проксимальном и дистальном отделах толстой кишки и напрямую зависит от колонизации слизистой оболочки микроорганизмами [32]. Обеспечивая постоянную антигенную нагрузку, микроорганизмы участвуют в дифференцировке функциональных элементов GALT с формированием лимфоидных фолликулов и их объединений – пейеровых бляшек, а также в становлении иммунной системы организма в целом. В дальнейшем количество пейеровых бляшек не увеличивается. Соответственно, с увеличением площади слизистой оболочки (ввиду удлинения толстой кишки) количество элементов GALT остается неизменным, что приводит к снижению их плотности [28, 33]. В течение этого времени продолжается стабилизация кишечного микробиоценоза, который становится устойчивой системой после 3-го года жизни. Однако анатомо-физиологические особенности проксимального и дистального отделов толстой кишки создают различные условия для формирования качественного и количественного состава кишечной микробиоты [34], а прямое влияние на Wnt и GALT определяет микрофлору в качестве регулятора гомеостаза кишечника, нарушения которого связывают с возникновением злокачественных новообразований.

Таким образом, проксимальный отдел толстой кишки обладает рядом анатомо-физиологических особенностей. Более позднее его формирование в период эмбриогенеза приводит к закладке меньшего количества структур GALT, которое еще больше уменьшается с увеличением площади слизистой оболочки по мере ее роста. Данные условия создают предпосылки для формирования особенного состава кишечной микробиоты, отличного от такового в дистальном отделе толстой кишки, где могут преобладать микроорганизмы, способные к активации процесса патологического метилирования ДНК и формированию SIMP-фенотипа, что обуславливает развитие МАК именно в проксимальном отделе толстой кишки.

Микробиологические предпосылки для злокачественной трансформации слизистой оболочки толстой кишки и их особенности в ее проксимальном отделе

На сегодняшний день роль кишечной микробиоты в канцерогенезе колоректального рака заслуживает особого внимания. Исследователи утверждают, что около 70 % кишечных бактерий находятся в стабильных взаимоотношениях с макроорганизмом в течение жизни, а остальные 30 % подвержены

изменениям под влиянием факторов внешней и внутренней среды [35]. Изменения именно этих 30 % состава кишечной микробиоты могут быть ведущим звеном в канцерогенезе колоректального рака. Например, бифидобактерии принимают непосредственное участие в дифференцировке эпителиоцитов, а также в поддержании противоопухолевого иммунитета слизистой оболочки толстой кишки. Снижение их количества достоверно связано с возрастанием риска возникновения колоректального рака [36]. Известно, что слизистая оболочка толстой кишки защищена от прямого контакта с микроорганизмами посредством синтезируемого ею слоя муцинов. При изменении состава муцинозной пленки слизистой оболочки толстой кишки последняя склонна к формированию дефектов и снижению степени защиты подлежащего эпителия, что способствует воздействию на него агрессивных факторов кишечного содержимого [17]. Показано, что при нарушении работы гена *MUC2* нарушается состав протекторного слоя слизи, что приводит к более агрессивному воздействию содержимого толстой кишки на ее слизистую оболочку. При экспериментальном нокауте гена *MUC2* у мышей в составе кишечной микрофлоры наблюдались изменения в виде активации роста бактерий вида *Ruminococcaceae*, а также бутират-синтезирующих бактерий. Существует мнение, что подобные сдвиги кишечного микробиоценоза способствуют хронизации воспалительного процесса, а также обуславливают более частое возникновение других предраковых процессов [37]. Следовательно, дисрегуляция синтеза муцинов – один из косвенных механизмов, участвующих в злокачественной трансформации эпителия толстой кишки [16].

Становится понятным, что поддержание состава муцинозного слоя слизистой оболочкой толстой кишки на физиологическом уровне является одним из важнейших противоопухолевых барьеров. Однако рассмотренные нами анатомо-физиологические особенности проксимального отдела толстой кишки, несомненно, должны иметь отражение в специфике продукции и формирования защитного муцинозного слоя. И действительно, в 2017 г. на страницах журнала *Scientific Reports* была опубликована статья, которая подняла дискуссионный вопрос о структуре слизистого барьера слизистой оболочки толстой кишки. Авторы статьи утверждают, что в проксимальном отделе толстой кишки слизь не образует разделительного слоя между бактериями и эпителием, таким образом допуская непосредственное взаимодействие между ними [38]. Прямой контакт с представителями кишечной микробиоты может негативно сказаться на состоянии слизистой оболочки, ведь некоторые из них способны к выработке генотоксинов, влияющих на ДНК и принимающих участие в формировании колоректального рака, причем это воздействие различается в проксимальном и дистальном отделах [39]. Известно,

что процесс метилирования генов, типичный для формирования МАК и опухолей правых отделов кишки, является преобладающим изменением генома в ответ на изменение факторов внешней среды в течение жизни. Таким образом, его активация возможна и на фоне хронически протекающих патологических процессов (например, воспаления). Формирование хронического колита способствует индуцированию мутаций в эпителиальных клетках, а также метилированию ДНК, что в конечном итоге может привести к активации онкологического процесса [40]. Постепенное изменение состава кишечной микробиоты в очагах хронического воспаления характеризуется преобладанием бактерий *Akkermansia*, *Turicibacter* и *Erysipelotrichaceae* [37], но не все они способны внести дополнительный вклад в активацию патологического метилирования. Установлено, что увеличение количества *Clostridium leptum* связано с возникновением хронического колита и положительно коррелирует с активацией процессов метилирования – причиной СІМР-фенотипа [40]. Подобные свойства обнаружены и у *Fusobacterium nucleatum*, повышение количества которых прямо пропорционально повышению частоты возникновения микросателлитной нестабильности в геноме клеток слизистой оболочки толстой кишки [41]. Замечено, что данные бактерии колонизируют участки слизистой оболочки с наименьшей плотностью Т-лимфоцитов [42], что также характерно для проксимального отдела толстой кишки ввиду вышеуказанных анатомо-физиологических особенностей. Таким образом, локальное изменение кишечного микробиоценоза вносит непосредственный вклад в становление МАК путем формирования СІМР-фенотипа. M.S. Lee и соавт. в своей работе показывают, что именно влияние кишечной микробиоты на слизистую оболочку проксимального отдела толстой кишки может являться причиной развития СІМР-фенотипа, микросателлитной нестабильности и мутаций протоонкогена *BRAF* [22], которые наиболее часто встречаются при МАК, а вышеуказанные эффекты колонизации *Clostridium leptum* и *Fusobacterium nucleatum* являются тому подтверждением.

Тем не менее прогрессирование злокачественного новообразования наиболее вероятно приводит к динамическому изменению состава микробиоты. При исследовании биопленок, покрывающих поверхность эпителиальных опухолей проксимального отдела толстой кишки, обнаружено преобладание таких микроорганизмов, как *Prevotella*, *Selenomonas*, *Peptostreptococcus* и *Pyramido-bacterium*. Что касается биопленок, покрывающих дистально расположенные опухоли, они представлены преимущественно такими микроорганизмами, как *Escherichia/Shigella*, *Fusobacterium* и *Leptotrichia* [26, 43], при этом разнообразие микробиоты в правых отделах значимо выше, чем в левых.

Таким образом, преобладание микроорганизмов, способных к активации СІМР-фенотипа (*Clostridium leptum* и *Fusobacterium nucleatum*), и наиболее характерных представителей проксимального отдела толстой кишки (*Prevotella*, *Selenomonas* и *Peptostreptococcus*) может указывать как на муцинозный фенотип аденокарциномы, так и на ее излюбленное топографическое расположение, и их определение может быть в будущем использовано в качестве метода неинвазивной диагностики данной опухоли [44].

Заключение

Таким образом, превалирование локализации МАК в проксимальном отделе толстой кишки можно обосновать следующим образом. Анатомо-физиологические особенности проксимального отдела толстой кишки прослеживаются еще с ранних этапов его формирования в эмбриональном периоде. Более позднее созревание обуславливает менее выраженную функциональную активность данного отдела как структуры пищеварительной и иммунной систем. Наименьшая плотность элементов GALT в проксимальном отделе приводит к становлению кишечной микробиоты, отличной по составу от таковой в дистальном отделе, что является значимым звеном канцерогенеза рака проксимального отдела толстой кишки. Помимо этого, в проксимальном отделе толстой кишки слизь не образует разделительного слоя между бактериями и эпителием, таким образом допуская непосредственное взаимодействие между ними. Это в свою очередь приводит к более значительному влиянию со стороны микроорганизмов *Clostridium leptum* и *Fusobacterium nucleatum*, способствующих активации патологического метилирования, формированию СІМР-фенотипа и микросателлитной нестабильности – основных генетических изменений, характерных для муцинозного фенотипа аденокарциномы толстой кишки. Рассмотренные генетические нарушения приводят к избыточной секреции отдельных фракций муцина (MUC2 и MUC5AC), дисбалансу его состава и формированию муцинозного фенотипа аденокарциномы толстой кишки. Более ранний возраст ее манифестации, частая ассоциация с наследственным неполипозным колоректальным раком, сходное с эмбриональным периодом преобладание фракций MUC2 и MUC5AC, а также более высокий уровень раково-эмбрионального антигена у пациентов с МАК указывают на значимость анатомо-физиологических особенностей проксимального отдела толстой кишки в канцерогенезе еще с ранних этапов ее формирования. Помимо этого, особенности МАК-ассоциированного микробиоценоза могут стать основой для перспективного неинвазивного метода диагностики данного фенотипа аденокарциномы толстой кишки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Melis M., Hernandez J., Siegel E.M. et al. Gene expression profiling of colorectal mucinous adenocarcinomas. *Dis Colon Rectum*. 2010;53(6):936–43. DOI: 10.1007/DCR.0b013e3181d320c4.
- Park J.S., Huh J.W., Park Y.A. et al. Prognostic comparison between mucinous and nonmucinous adenocarcinoma in colorectal cancer. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(15):e658. DOI: 10.1097/MD.0000000000000658
- Pai R.K., Jayachandran P., Koong A.C. et al. BRAF-mutated, microsatellite-stable adenocarcinoma of the proximal colon: an aggressive adenocarcinoma with poor survival, mucinous differentiation, and adverse morphologic features. *Am J Surg Pathol* 2012;36(5):744–52. DOI: 10.1097/PAS.0b013e31824430d.
- Yoon Y.S., Kim J., Hong S.M. et al. Clinical implications of mucinous components correlated with microsatellite instability in patients with colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2015;17(8):O161–7. DOI: 10.1111/codi.13027.
- Wang M.J., Ping J., Li Y. et al. Prognostic significance and molecular features of colorectal mucinous adenocarcinomas: a strobe-compliant study. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(51):e2350. DOI: 10.1097/MD.0000000000002350.
- Maeda Y., Sadahiro S., Suzuki T. et al. Significance of the mucinous component in the histopathological classification of colon cancer. *Surg Today* 2016;46(3):303–8. DOI: 10.1007/s00595-015-1150-2.
- Verhulst J., Ferdinande L., Demetter P., Ceelen W. Mucinous subtype as prognostic factor in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Pathol* 2012;65(5):381–8. DOI: 10.1136/jclinpath-2011-200340.
- Leopoldo S., Lorena B., Cinzia A. et al. Two subtypes of mucinous adenocarcinoma of the colorectum: clinicopathological and genetic features. *Ann Surg Oncol* 2008;15(5):1429–39. DOI: 10.1245/s10434-007-9757-1.
- Papadopoulos V.N., Michalopoulos A., Netta S. et al. Prognostic significance of mucinous component in colorectal carcinoma. *Tech Coloproctol* 2004;8(suppl 1): s123–5.
- Adell R., Marcote E., Segarra M.A. et al. Is mucinous colorectal adenocarcinoma a distinct entity? *Gastroenterol Hepatol* 2002;25(9):534–40.
- Lin J.K., Shen M.Y., Lin T.C. et al. Distribution of a single nucleotide polymorphism of insulin-like growth factor-1 in colorectal cancer patients and its association with mucinous adenocarcinoma. *Int J Biol Markers* 2010;25(4):195–9.
- Arfaoui Toumi A., Kriaa Ben Mahmoud L., Khiari M. et al. Epidemiological study, pathologic evaluation and prognostic factors of colorectal mucinous vs non-mucinous adenocarcinoma (a series of 196 patients). *Tunis Med* 2010;88(1):12–7.
- Byrd J.C., Bresalier R.S. Mucins and mucin binding proteins in colorectal cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2004;23(1–2): 77–99.
- Ionilă M., Mărgăritescu C., Pirici D., Mogoantă S.S. Mucinous adenocarcinoma of the colon – a histochemical study. *Rom J Morphol Embryol* 2011;52(3): 783–90.
- Park E.T., Oh H.K., Gum J.R.Jr. et al. HATH1 expression in mucinous cancers of the colorectum and related lesions. *Clin Cancer Res* 2006;12(18):5403–10.
- Du W., Mah J.T., Lee J. et al. Incidence and survival of mucinous adenocarcinoma of the colorectum: a population-based study from an Asian country. *Dis Colon Rectum* 2004;47(1):78–85.
- Buisine M.P., Devisme L., Savidge T.C. et al. Mucin gene expression in human embryonic and fetal intestine. *Gut* 1998;43(4):519–24.
- Reid C.J., Harris A. Developmental expression of mucin genes in the human gastrointestinal system. *Gut* 1998;42(2):220–6.
- Kazama Y., Watanabe T., Kanazawa T. et al. Mucinous carcinomas of the colon and rectum show higher rates of microsatellite instability and lower rates of chromosomal instability: a study matched for T classification and tumor location. *Cancer* 2005;103(10):2023–9.
- Kakar S., Aksoy S., Burgart L.J., Smyrk T.C. Mucinous carcinoma of the colon: correlation of loss of mismatch repair enzymes with clinicopathologic features and survival. *Mod Pathol* 2004;17(6):696–700.
- Barresi V., Reggiani Bonetti L., Ieni A. et al. Prognostic significance of grading based on the counting of poorly differentiated clusters in colorectal mucinous adenocarcinoma. *Hum Pathol* 2015;46(11):1722–9. DOI: 10.1016/j.humpath.2015.07.013.
- Lee M.S., Menter D.G., Kopetz S. Right versus left colon cancer biology: integrating the consensus molecular subtypes. *J Natl Compr Canc Netw* 2017;15(3):411–9.
- Perez-Villamil B., Romera-Lopez A., Hernandez-Prieto S. et al. Colon cancer molecular subtypes identified by expression profiling and associated to stroma, mucinous type and different clinical behavior. *BMC Cancer* 2012;12:260. DOI: 10.1186/1471-2407-12-260.
- Eyking A., Reis H., Frank M. et al. MiR-205 and MiR-373 Are Associated with Aggressive Human Mucinous Colorectal Cancer. *PLoS One* 2016;11(6):e0156871. DOI: 10.1371/journal.pone.0156871.
- Kazama Y., Watanabe T., Kanazawa T. et al. Mucinous carcinomas of the colon and rectum show higher rates of microsatellite instability and lower rates of chromosomal instability: a study matched for T classification and tumor location. *Cancer* 2005;103(10):2023–9.
- Kim K., Castro E.J.T., Shim H. et al. Differences Regarding the Molecular Features and Gut Microbiota Between Right and Left Colon Cancer. *Ann Coloproctol* 2018;34(6):280–5. DOI: 10.3393/ac.2018.12.17.
- Волкова О.В., Пекарский М.И. Эмбриогенез и возрастная гистология внутренних органов человека. М.: Медицина, 1976. 414 с. [Volkova O.V., Peckarskiy M.I. Embryogenesis and developmental histology of human internal organs. Moscow: Meditsina, 1976. 414 p. (In Russ.)].
- Морозова Е.Н., Морозов В.Н., Кузьмачук Д.О., Моргун Ю.А. Взгляд на морфогенез пейеровых бляшек тонкой кишки крыс. *Вестник проблем биологии и медицины* 2013;2(2):101. [Morozova E.N., Morozov V.N., Kuzmachuk D.O., Morgun Yu.A. A view on morphogenesis of Peyer's patches in the small intestine of rats. *Vestnik problem biologii i meditsiny = Bulletin of Problems in Biology and Medicine* 2013;2(2):101. (In Russ.)].
- Карпочева И.Г., Галеева Э.Н. Анатомо-функциональная характеристика лимфоидной системы и ее становление в пренатальном онтогенезе. *Современные проблемы науки и образования* 2017;2:86. [Karpocheva I.G., Galeeva E.N. Anatomical and functional characteristics of the lymphoid system and its development in prenatal ontogenesis. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* 2017;2:86. (In Russ.)].
- Peaudecerf L., Rocha B. Role of the gut as a primary lymphoid organ. *Immunol Lett* 2011;140(1–2):1–6. DOI: 10.1016/j.imlet.2011.05.009.
- Gordon J.I., Hooper L.V., McNeven M.S. et al. Epithelial cell growth and differentiation. III. Promoting diversity in the intestine: conversations between the microflora, epithelium, and diffuse GALT. *Am J Physiol* 1997;273(3 Pt 1):G565–70.
- Neumann P.A., Koch S., Hilgarth R.S. et al. Gut commensal bacteria and regional Wnt gene expression in the proximal versus distal colon. *Am J Pathol* 2014;184(3):592–9. DOI: 10.1016/j.ajpath.2013.11.009.
- Гусейнов Т.С., Гусейнова С.Т. Дискуссионные вопросы анатомии пейеровых бляшек тонкой кишки. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2012;8(3):687–91. [Guseynov T.S., Guseynova S.T. Debatable issues in the anatomy of Peyer's patches of the small intestine. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy*

- zhurnal = Saratov Journal of Medical Research 2012;8(3):687–91. (In Russ.)].
34. Merlano M.C., Granetto C., Fea E. et al. Heterogeneity of colon cancer: from bench to bedside. *ESMO Open* 2017;2(3):e000218. DOI: 10.1136/esmoopen-2017-000218.
 35. Kashtanova D.A., Popenko A.S., Tkacheva O.N. et al. Association between the gut microbiota and diet: Fetal life, early childhood, and further life. *Nutrition* 2016;32(6): 620–7. DOI: 10.1016/j.nut.2015.12.037.
 36. Kosumi K., Hamada T., Koh H. et al. The Amount of Bifidobacterium Genus in Colorectal Carcinoma Tissue in Relation to Tumor Characteristics and Clinical Outcome. *Am J Pathol* 2018;188(12): 2839–52. DOI: 10.1016/j.ajpath.2018.08.015.
 37. Wu M., Wu Y., Li J. et al. The dynamic changes of gut microbiota in Muc2 deficient mice. *Int J Mol Sci* 2018;19(9). PII: E2809. DOI: 10.3390/ijms19092809.
 38. Kamphuis J.B.J., Mercier-Bonin M., Eutamène H., Theodorou V. Mucus organisation is shaped by colonic content; a new view. *Sci Rep* 2017;7(1):8527. DOI: 10.1038/s41598-017-08938-3.
 39. Koliarakis I., Psaroulaki A., Nikolouzakis T.K. et al. Intestinal microbiota and colorectal cancer: a new aspect of research. *CJ BUON* 2018;23(5):1216–34.
 40. Hattori N., Niwa T., Ishida T. et al. Antibiotics suppress colon tumorigenesis through inhibition of aberrant DNA methylation in an azoxymethane and dextran sulfate sodium colitis model. *Cancer Sci* 2019;110(1): 147–56. DOI: 10.1111/cas.13880.
 41. Mima K., Nishihara R., Qian Z.R. et al. *Fusobacterium nucleatum* in colorectal carcinoma tissue and patient prognosis. *Gut* 2016;65(12):1973–80. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310101.
 42. Mima K., Sukawa Y., Nishihara R. et al. *Fusobacterium nucleatum* and T Cells in Colorectal Carcinoma. *JAMA Oncol* 2015;1(5):653–61. DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.1377.
 43. Gao Z., Guo B., Gao R. et al. Microbiota dysbiosis is associated with colorectal cancer. *Front Microbiol* 2015;6:20. DOI: 10.3389/fmicb.2015.00020.
 44. Flemer B., Lynch D.B., Brown J.M. et al. Tumour-associated and non-tumour-associated microbiota in colorectal cancer. *Gut* 2017;66(4):633–43. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309595.

ORCID авторов/ORCID of authors

Ю.С. Корнева/Yu.S. Korneva: <https://orcid.org/0000-0002-8080-904X>

Р.В. Украинец/R.V. Ukrainets: <https://orcid.org/0000-0002-0590-1399>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Трансанальное и трансабдоминальное укрепление колоректального аппаратного анастомоза как метод профилактики его несостоятельности: обзор литературы

А.А. Балкаров¹, М.В. Алексеев^{1,2}, Е.Г. Рыбаков¹, С.И. Севостьянов²

¹ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России;
Россия, 123423 Москва, ул. Саляма Адилы, 2;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России;
Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Контакты: Артем Анатольевич Балкаров balkarov10031992@mail.ru

Одна из наиболее важных и актуальных задач колоректальной хирургии — снижение частоты послеоперационных осложнений в целом и несостоятельности колоректального анастомоза в частности. В качестве метода профилактики несостоятельности колоректального анастомоза стандартно прибегают к формированию превентивной стомы. Однако данный метод может приводить к возникновению послеоперационных осложнений, а также инвалидизирует больного. В данном обзоре литературы представлен мировой опыт применения другого метода профилактики несостоятельности анастомоза — дополнительного укрепления анастомоза, как трансабдоминального, так и трансанального.

Ключевые слова: укрепление анастомоза, колоректальный анастомоз, несостоятельность

Для цитирования: Балкаров А.А., Алексеев М.В., Рыбаков Е.Г., Севостьянов С.И. Трансанальное и трансабдоминальное укрепление колоректального аппаратного анастомоза как метод профилактики его несостоятельности: обзор литературы. Онкологическая колопроктология 2019;9(2):23–8.

DOI: 10.17650/2220-3478-2019-9-2-23-28

Transanal and transabdominal reinforcement of staple line of colorectal anastomosis as a method of prevention of its leakage: literature review

A.A. Balkarov¹, M.V. Alekseev^{1,2}, E.G. Rybakov¹, S.I. Sevostiyanov²

¹A.N. Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology, Ministry of Health of Russia;
2 Salyama Adilya St., 123423 Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia;
Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia

The decrease of frequency of postoperative complications and leakage of colorectal anastomosis is one of the most important and actual problem of colorectal surgery. The formation of preventive stoma is a standard method of colorectal anastomotic leakage prevention. However, this method can bear to postoperative complications and disable patients. In this review article we discuss the results of transabdominal and transanal reinforcement of colorectal anastomosis as a method of leakage prevention.

Key words: reinforcement anastomosis, colorectal anastomosis, leakage

For citation: Balkarov A.A., Alekseev M.V., Rybakov E.G., Sevostiyanov S.I. Transanal and transabdominal reinforcement of staple line of colorectal anastomosis as a method of prevention of its leakage: literature review. *Onkologicheskaya Koloproktologiya = Colorectal Oncology* 2019;9(2):23–8.

Основной метод лечения рака прямой кишки — хирургический. Исторически хирургические вмешательства по поводу данной патологии заканчивались формированием постоянной стомы, что существенно сказывалось на качестве жизни пациента. В 1948 г. С.Ф. Dixon опубликовал результаты лечения 400

пациентов, которым впервые выполнялось восстановление естественного пассажа по толстой кишке путем формирования колоректального анастомоза ручным швом, при этом летальность достигала 2,6 %, а частота осложнений — 40,7 % [1]. Долгое время данная методика являлась технически сложным этапом

оперативного вмешательства, но в середине 1960-х годов в СССР был создан универсальный циркулярный сшивающий аппарат СПТУ. Основная особенность данного аппарата — сменная сшивающая часть и головка диаметром от 21 до 31 мм. Недостатком этих аппаратов было формирование однорядного анастомоза, что требовало его укрепления дополнительным рядом серозно-мышечных швов [2, 3]. В 1975 г. появилась публикация М.М. Ravitch и F.M. Steichen из США, в которой данные аппараты были усовершенствованы: скрепочный шов стал двухрядным, что существенно упростило методику формирования колоректального анастомоза [4].

Вместе с тем данное усовершенствование не исключает развития несостоятельности анастомоза (НА), частота которой после выполнения передних резекций прямой кишки может варьировать от 1 до 13 % [5–7], а при выполнении низких передних резекций — от 7 до 28 % [8–13]. В 2010 г. International Study Group of Rectal Cancer разработала определение и классификацию НА. Под НА авторы понимают нарушение целостности кишечной стенки в области анастомоза или резервуара, приводящее к сообщению просвета кишки с внекишечным пространством, при этом абсцесс рядом с анастомозом также считается его несостоятельностью [14]. НА может иметь 3 степени выраженности: степень А — рентгенологическая несостоятельность (выявляется только по данным инструментальных методов исследования), степень В — клинически симптомная несостоятельность (проявляет себя клинически, возможно проведение консервативной терапии), степень С — клинически выраженная несостоятельность (не поддается консервативной терапии, требует повторного хирургического вмешательства). Согласно метаанализу литературы, проведенному С. Kang и соавт. [7] и включавшему данные 72 тыс. пациентов с передними резекциями прямой кишки, при частоте НА 13 % частота рентгенологической несостоятельности (степень А) достигает 6 %, клинически симптомной (степень В) — 5 %, клинически выраженной (степень С) — 2 %.

В настоящее время в мировой литературе описано множество факторов риска НА [15–17]. Общеизвестными являются следующие: технические погрешности формирования анастомоза, ожирение, сахарный диабет, интраоперационная кровопотеря, продолжительность операции, неоадьювантная химиолучевая терапия, высота расположения анастомоза от края ануса, неадекватное кровоснабжение низводимой кишки. Определение факторов риска НА может позволить выявить группу больных низкого риска НА, что в сочетании с выполнением методик профилактики НА может привести к снижению ее частоты.

Учитывая высокий риск несостоятельности колоректального анастомоза, низкие передние

резекции чаще всего заканчивают формированием превентивной стомы, которая снижает частоту НА и выраженность ее клинических проявлений, однако не исключает ее полностью [15–17]. Превентивная стома — не самый безопасный метод профилактики НА. Как в раннем, так и в позднем послеоперационном периоде в 13–50 % случаев могут возникнуть парастомальные осложнения [15, 16], такие как парастомальные свищи, флегмона, абсцесс, ретракция стомы, грыжа в области стомы, парастомальный дерматит, стеноз или стриктура стомы [15–19]. Кроме того, формирование превентивной стомы инвалидизирует больного и требует выполнения реконструктивно-восстановительной операции, которая может повлечь развитие послеоперационных осложнений, частота которых колеблется от 3 до 19,9 %, однако летальность после них отмечается редко, в некоторых ретроспективных исследованиях достигая 1,4 % [19, 20].

Наряду с превентивной стомой, в настоящее время в мировой литературе описаны и другие виды профилактики НА: илеостома «призрак» (ghost ileostomy), илеостома в виде катетера (tube ileostomy), трансанальное укрепление (transanal reinforcement), послабляющие швы, или абдоминальное укрепление (antitraction suture), укрепление при помощи биологических клеев (sameguard и др.), трансанальная декомпрессия при помощи дренажа (transanal tube), трансанальная декомпрессия при помощи стента (transanal stent), устройства Valtrac, C-Seal [21]. Однако лишь 2 методики, направленные на профилактику НА, показали статистически значимое снижение ее частоты: трансанальная декомпрессия при помощи дренажа [8] и трансабдоминальное укрепление анастомоза [11, 22]. Снижение частоты НА с 8 до 4 % (отношение рисков 0,30; 95 % доверительный интервал 0,16–0,55; $p = 0,0001$) с помощью трансанальной декомпрессии продемонстрировано в метаанализе, выполненном S. Kohei и соавт. [23] и включившем данные 909 пациентов, перенесших переднюю резекцию прямой кишки.

Настоящий обзор литературы посвящен изучению эффективности профилактики НА путем трансанального и трансабдоминального укрепления колоректального анастомоза. Анализ литературы проводился при помощи поиска в базе медицинской литературы PubMed. Ключевыми словами были «reinforcement», «anastomosis». Также был проведен поиск в российской национальной электронной библиотеке eLibrary.ru по запросу «укрепление анастомозов». В обзор включались все исследования, в которых оценивалось влияние трансанального и трансабдоминального укрепления колоректального анастомоза на частоту его несостоятельности, а исключались исследования, посвященные укреплению неколоректальных анастомозов. По временному промежутку поиск не был ограничен.

Всего было найдено 214 источников, из них были исключены исследования, посвященные опытам

на животных (69 статей), и неанглоязычная литература (17 статей). На 2-м этапе из 128 источников были исключены исследования, посвященные укреплению межсосудистых соустьев после резекции крупных магистральных сосудов (38 источников), укреплению анастомозов после резекции желудка и пищевода (31), укреплению анастомозов после резекции поджелудочной железы (11), резекциям крупных сосудов головы и твердой мозговой оболочки по поводу рака головы и шеи (7), уретеростомии и укреплению уретероцистоанастомозов (6), укреплению бронхо-легочных анастомозов (10), укреплению желчевыводящих путей после резекции печени (4), результатам брюшно-анальных резекций (2), результатам лапароскопической и открытой колэктомии с формированием илеоректального анастомоза (4), технике формирования стом (2), укреплению ректовагинальной перегородки при ректовагинальных свищах (1), операциям по поводу грыжи межпозвоночных дисков (1), хирургическим ошибкам (1). Оставшиеся 10 источников были посвящены укреплению колоректальных анастомозов: 6 – укреплению при помощи биологических клеев, и только 4 – укреплению колоректальных анастомозов при помощи дополнительных швов трансанально и трансабдоминально, анализ которых мы и провели. При поиске в российской национальной электронной библиотеке eLibrary.ru по запросу «укрепление анастомозов» найдено 28 статей, из них 6 посвящены укреплению колоректальных анастомозов: 3 – укреплению колоректальных анастомозов при помощи биологических клеев, 2 – укреплению анастомозов при помощи гемостатической пластины «Тахокомб», 1 – укреплению при помощи дополнительных швов. Эту статью мы также включили в данный анализ.

Всего было проанализировано 5 исследований, посвященных укреплению колоректального анастомоза: 2 – трансабдоминальному укреплению, 3 – трансанальному.

Трансабдоминальное укрепление, или так называемые послабляющие швы, – методика укрепления колоректального анастомоза путем формирования 4 серозно-мышечных швов поверх сформированного анастомоза со стороны брюшной полости на 3, 6, 9, 12 ч по условному циферблату (рис. 1).

По результатам ретроспективного сравнительного исследования R. Gadiot и соавт. [11] показано, что данная методика позволяет достоверно снизить частоту несостоятельности колоректального анастомоза. Так, НА развилась у 11 % (6 из 55) пациентов контрольной группы и только у 1,4 % (1 из 71) – основной ($p = 0,025$). Кроме того, методика укрепления позволила отказаться от формирования превентивной стомы у 8,4 % (6 из 71) пациентов основной группы и у 11,5 % (21 из 55) – контрольной ($p = 0,01$). Следует заметить, что низкие передние резекции выполнены у 21 больного в основной группе и у 11 больных

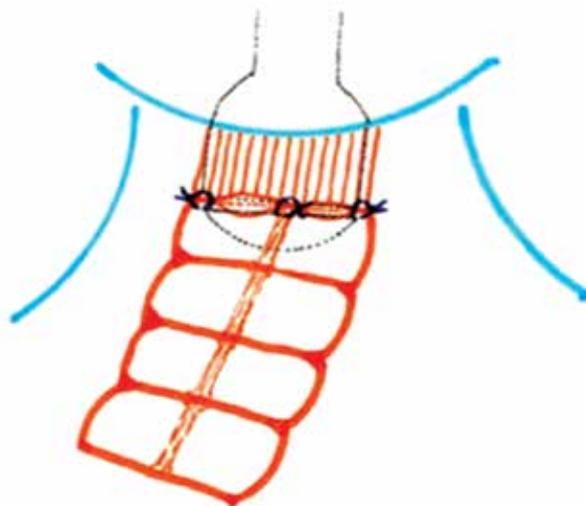


Рис. 1. Трансабдоминальное укрепление колоректального анастомоза (R. Gadiot и соавт.) [11]

Fig. 1. Transabdominal reinforcement of colorectal anastomosis (R. Gadiot et al.) [11]

в контрольной группе, без специального анализа влияния этого фактора на частоту НА.

В ретроспективном сравнительном исследовании K. Maeda и соавт. [22] методика трансабдоминального укрепления анастомоза выполнялась лапароскопически, что позволило укрепить и низкие анастомозы, располагающиеся в 4–7 см от края ануса. Важным техническим моментом данной методики являлся тот факт, что у всех пациентов дополнительно погружались места пересечения циркулярного и линейного степлерных швов вместе с так называемыми собачьи-ми ушами (рис. 2).

Всем пациентам с лапароскопической низкой передней резекцией прямой кишки формировалась превентивная стома. Всего в исследование был включен 201 пациент: 91 – в основную группу, 110 – в контрольную. Частота НА в основной группе составила 3,3 % (3 из 91), в контрольной – 13,6 % (15 из 110) ($p < 0,01$).

Методика трансанального укрепления выполнялась следующим образом: после формирования колоректального механического анастомоза трансанально накладывались 6 узловых швов через все слои кишечной стенки для укрепления линии скрепочно-го шва на 2, 4, 6, 8, 10, 12 ч по условному циферблату (рис. 3). Затем проводилась воздушная проба на герметичность анастомоза, в случае положительного результата трансанально накладывались дополнительные швы.

В проспективное сравнительное исследование S.J. Baek и соавт. [24] было включено 110 пациентов, из них 47 пациентов попали в основную группу с укреплением анастомоза, в которой превентивная стома была сформирована у 6 (12,8 %) больных. В группу

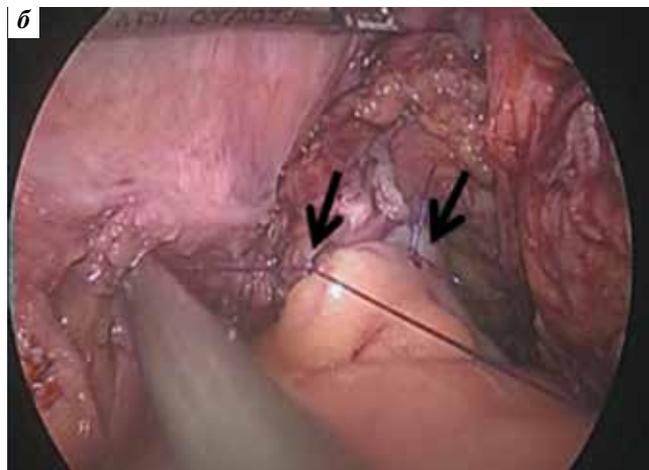
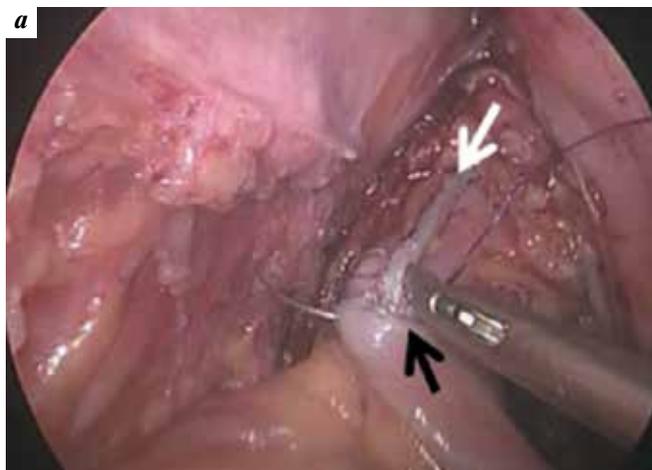


Рис. 2. Трансбрюшное укрепление колоректального анастомоза (К. Maeda и соавт.) [22]

Fig. 2. Transabdominal reinforcement of colorectal anastomosis (K. Maeda et al.) [22]

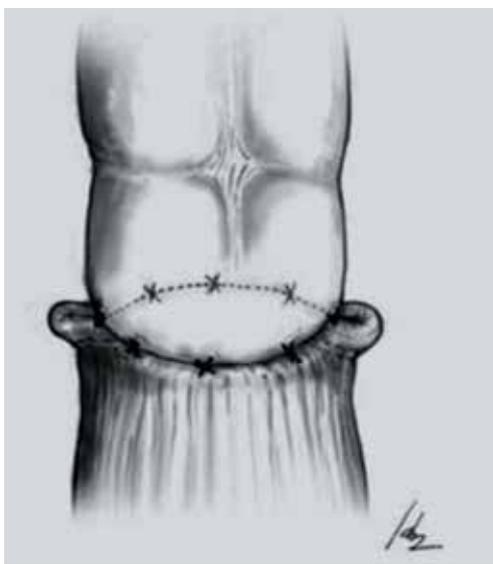


Рис. 3. Трансанальное укрепление колоректального анастомоза (S.J. Baek и соавт.) [24]

Fig. 3. Transanal reinforcement of colorectal anastomosis (S.J. Baek et al.) [24]

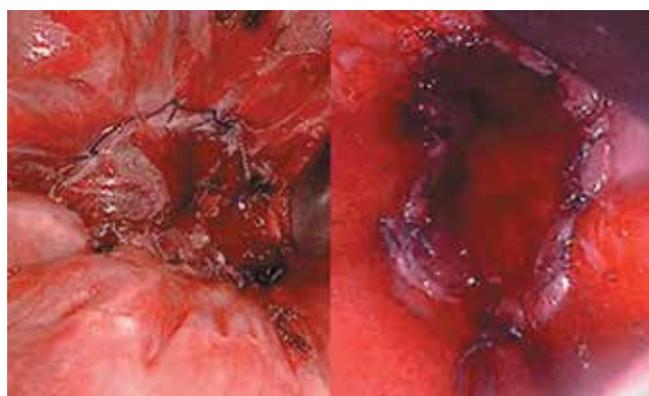


Рис. 4. Трансанальное укрепление колоректального анастомоза (М. Masaya и соавт.) [25]

Fig. 4. Transanal reinforcement of colorectal anastomosis (M. Masaya et al.) [25]

без укрепления анастомоза вошли 63 пациента, превентивная стома формировалась у 19 (30,2 %) из них ($p = 0,03$). Частота возникновения несостоятельности в группах не различалась: НА развилась у 3 (6,4 %) пациентов в основной группе и у 5 (7,9 %) – в контрольной ($p = 0,76$).

В описательной статье М. Masaya и соавт. [25] методика трансанального укрепления выполнена 2 пациентам, укрепляющие швы накладывались циркулярно на область сформированного степлерного шва без прошивания всех слоев кишечной стенки (рис. 4).

В послеоперационном периоде у 1 пациента возникла НА степени В, которая была купирована консервативно; у другого пациента с превентивной

трансверзостомой признаков НА в послеоперационном периоде не отмечалось.

В проспективное рандомизированное исследование М.В. Алексеева и соавт. [21] был включен 21 пациент: 13 – в основную группу и 8 – в контрольную. Важно отметить, что только 6 пациентам удалось провести трансанальное укрепление колоректального анастомоза. У 3 (50 %) из них развилась НА. В контрольной группе НА выявлена у 28 % (4 из 14) больных. Несмотря на полный отказ от формирования превентивной стомы в исследуемой группе по сравнению со 100 % формированием стомы в контрольной, высокая частота НА заставила прекратить дальнейшее проведение исследования.

Формирование колоректального аппаратного анастомоза с превентивной стомой является на сегодняшний день стандартом сфинктеросохраняющих хирургических вмешательств при раке средне- и нижнеампулярного отделов прямой кишки. Однако наличие превентивной стомы не исключает риска возникновения НА, что увеличивает сроки пребывания

пациентов в стационаре, и в 7–14 % наблюдений не удается ликвидировать разгрузочную стому [6, 15]. В связи с этим не теряет актуальности поиск методик профилактики НА.

В настоящем обзоре литературы приведен анализ методик трансанального и трансабдоминального укрепления колоректального анастомоза, показан весь спектр проведенных исследований: от ретроспективных сравнительных до проспективных рандомизированных. Однако есть и ряд ограничений данного обзора. Анализ литературы показал, что в мире проведено всего 5 исследований, посвященных данной проблеме, из них 2 исследования ретроспективные, 2 – методологически неправильно спланированные проспективные, и 1 посвящено описанию клинических случаев. Стоит отметить, что существует лишь 1 проспективное рандомизированное исследование по данной тематике [21], которое не было закончено по причине неудовлетворительных результатов. В связи с этим актуальным выглядит проведение новых проспективных рандомизированных исследований, посвященных методикам профилактики НА.

Нами осуществлен поиск исследований, посвященных методикам укрепления колоректальных анастомозов, в международной базе данных клинических испытаний clinicaltrials.gov. По запросу «reinforcement anastomosis» найдено 14 исследований, которые проводятся на сегодняшний день, из них лишь 1 исследование посвящено методике укрепления колоректальных анастомозов – Transanal Reinforcement of Low Rectal Anastomosis in Rectal Cancer Surgery (LessStoRes). Это мультицентровое проспективное рандомизированное исследование трансанального укрепления низких колоректальных анастомозов в хирургии рака прямой кишки, которое началось в октябре 2014 г., однако его результаты пока не опубликованы.

Данный обзор литературы показал, что в настоящее время нет стандартизированного подхода

к выполнению трансабдоминального укрепления анастомоза [11, 22], однако данный метод достоверно снижает частоту НА и необходимость формирования превентивной стомы. Несмотря на достоверность полученных данных, оба исследования носили ретроспективный характер. Также следует отметить, что трансабдоминальное укрепление имеет ряд технических ограничений, связанных с высотой расположения анастомоза и анатомическими особенностями больного (узкий таз, избыточная масса тела).

Анализ литературы, посвященной трансанальному укреплению анастомоза, показал, что его применение позволяет снизить частоту формирования превентивной стомы, однако не оказывает влияния на частоту НА [21, 24, 25]. Следует отметить, что данный метод позволяет укрепить низкие анастомозы, расположенные на 4–7 см от края ануса, что не представляется возможным со стороны брюшной полости. Вместе с тем длинный анальный канал, высокое расположение анастомоза от края ануса существенно затрудняют трансанальное наложение укрепляющих швов в условиях ограниченного пространства – просвета кишки. Возможно, эти технические сложности можно будет преодолеть с помощью технологии ТЭМ, ТЭО, TAMIS для трансанального наложения укрепляющих швов.

Таким образом, эффективность методов трансанального и трансабдоминального укрепления колоректального анастомоза в профилактике его несостоятельности по данным настоящего обзора литературы выглядит спорной в связи с большим количеством технических ограничений проведения методик и малым количеством исследований. В связи с этим назрела необходимость проведения собственного проспективного рандомизированного исследования, направленного на изучение влияния как трансанального, так и трансабдоминального укрепления колоректального анастомоза на частоту его несостоятельности.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Dixon C.F. Anterior resection for malignant lesions of the upper part of the rectum and lower part of the sigmoid. *Ann Surg* 1948;128(3):425–42.
2. Moran B.J. Stapling instruments for intestinal anastomosis in colorectal surgery. *Br J Surg* 1996;83(7):902–9.
3. Егиев В.М. Волшебный мир швигующих аппаратов. М.: Центр, 1995. 176 с. [Egiev V.M. Magical world of suturing devices. Moscow: Tsentr, 1995. 176 p. (In Russ.)].
4. Ravitch M.M., Steichen F.M. A stapling instrument for end-to-end inverting anastomoses in the gastrointestinal tract. *Ann Surg* 1979;189(6):791.
5. Den Dulk M., Marijnen C.A., Collette L. et al. Multicentre analysis of oncological and survival outcomes following anastomotic leakage after rectal cancer surgery. *Br J Surg* 2009;96(9):1066–75. DOI: 10.1002/bjs.6694.
6. Tornton M., Joshi H., Vimalachandran C. et al. Management and outcome of colorectal anastomotic leaks. *Colorectal Dis* 2011;26(3):313–20. DOI: 10.1007/s00384-010-1094-3.
7. Kang C., Halabi W., Chaudhry O. et al. Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer. *JAMA Surgery* 2013;148(1):65–71. DOI: 10.1001/2013.jamasurg.2.
8. Zong Z., Zhou T., Jiang Z. Temporary tube stoma versus conventional loop stoma for the protection of a low anastomosis in colorectal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Am Surg* 2016;82(3):251–8.
9. Merkel S., Wang W.Y., Schmidt O. Locoregional recurrence in patients with anastomotic leakage after anterior resection for rectal carcinoma. *Colorectal Dis* 2001;3:154–60.
10. Kirchoff P., Dincler S., Buchmann P. A multivariate analysis of potential risk factors for intra- and postoperative complications in 1316 elective laparoscopic colorectal procedures. *Ann Surg* 2008;248(2):259–65. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31817bbe3a.

11. Gadiot R., Dunker M., Mearadji A. et al. Reduction of anastomotic failure in laparoscopic colorectal surgery using antitraction sutures. *Surg Endosc* 2011;25:68–71.
12. Шельгин Ю.А., Тарасов М.А., Зароднюк И.В. Роль нейтрофильно-лимфоцитарного отношения в диагностике несостоятельности низких колоректальных анастомозов. *Колопроктология* 2017;4:74–81. [Shelygin Yu.A., Tarasov M.A., Zarodnyuk I.V. Role of neutrophil to lymphocyte ratio in the diagnosis of low colorectal anastomotic leakage. *Koloproktologiya = Coloproctology* 2017;4:74–81. (In Russ.)].
13. Алексеев М.В., Рыбаков Е.Г., Севостьянов С.И. Интраоперационная флуоресцентная ангиография с индоцианином зеленым – метод профилактики несостоятельности колоректального анастомоза. *Колопроктология* 2017;4:82–7. [Alekseev M.V., Rybakov E.G., Sevostyanov S.I. Intraoperative indocyanine green fluorescence angiography as a method to prevent colorectal anastomotic leakage. *Koloproktologiya = Coloproctology* 2017;4:82–7. (In Russ.)].
14. Rahbari N.N., Weitz J., Hohenberger W. et al. Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a proposal by the International Study Group of Rectal Cancer. *Surgery* 2010;147(3):339–51. DOI: 10.1016/j.surg.2009.10.012.
15. Matthiessen P., Hallbook O., Rutegard J. et al. Defunctioning stoma reduces symptomatic anastomotic leakage after low anterior resection of the rectum for cancer: a randomized multicenter trial. *Ann Surg* 2006;246(2):207–14.
16. Frasson M., Flor-Lorente B., Ramos Rodriguez J.L. et al. Risk factors for anastomotic leak after colon resection for cancer: multivariate analysis and nomogram from a multicentric, prospective, national study with 3193 patients. *Ann Surg* 2015;262(2):321–30.
17. Kaidar-Person O., Person B., Wexner S.D. Complications of construction and closure of temporary loop ileostomy. *J Am Coll Surg* 2005;201(5):759–73. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2005.06.002.
18. Tan W.S., Tang C.L., Shi L. et al. Meta-analysis of defunctioning stomas in low anterior resection for rectal cancer. *Br J Surg* 2009;96(5):462–72. DOI: 10.1002/bjs.6594.
19. Wu S.W., Ma C.C., Yang C.S. et al. Role of protective stoma in low anterior resection for rectal cancer: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2014;20(47):18031–7. DOI: 10.3748/wjg.v20.i47.18031.
20. Hallbook O., Matthiessen P., Leinskold L. et al. Safety of the temporary loop ileostomy. *Colorectal Dis* 2002;4(5):361–4.
21. Алексеев М.В., Шельгин Ю.А., Рыбаков Е.Г. Трансанальное укрепление низкого колоректального анастомоза: первый опыт и перспективы. *Колопроктология* 2016;4:15–21. [Alekseev M.V., Shelygin Yu.A., Rybakov E.G. Transanal reinforcement of low colorectal anastomosis: first experience and outlooks. *Koloproktologiya = Coloproctology* 2016;4:15–21. (In Russ.)].
22. Maeda K., Nagahara H., Shibutani M. et al. Efficacy of intracorporeal reinforcing sutures for anastomotic leakage after laparoscopic surgery for rectal cancer. *Surg Endosc* 2015;29(12):3535–42. DOI: 10.1007/s00464-015-4104-2.
23. Kohei S., Koji O., Hideo B. A meta-analysis of the use of a transanal drainage tube to prevent anastomotic leakage after anterior resection by double-stapling technique for rectal cancer. *Surg Endosc* 2016;30(20):543–50.
24. Baek S.J., Kim J., Kwak J. et al. Can transanal reinforcing sutures after double stapling in lower anterior resection reduce the need for a temporary diverting ostomy? *World J Gastroenterol* 2013;19(32):5309–13.
25. Masaya M., Fukasawa M., Kishima K. et al. Trans-anal reinforcing sutures after double stapling for lower rectal cancer: report of two cases. *Oncol Rep* 2009;21(2):335–9.

ORCID авторов/ORCID of authors

Е.Г. Рыбаков/E.G. Rybakov: <https://orcid.org/0000-0002-3919-9067>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Факторы, ассоциированные с эффективностью комбинации FOLFIRI и афлиберцепта при метастатическом раке толстой кишки

М.Ю. Федянин¹, Л.Ю. Владимирова², В.А. Чубенко³, Л.А. Загорская³, А.В. Беляева³, Л.В. Болотина⁴, Ф.В. Моисеенко³, О.Л. Фахрутдинова³, С.А. Белухин³, А.С. Жабина³, Л.В. Халикова³, В.М. Моисеенко³, А.А. Мещеряков¹, Е.В. Артамонова¹, И.А. Покатаев¹, А.И. Хасанова⁵, А.В. Белоногов⁶, Х.С. Мусаева⁷, О.Ю. Новикова⁸, И.Ю. Страдаева⁹, И.Л. Попова², Г.З. Мухаметшина⁵, Р.В. Орлова¹⁰, С.П. Эрдниев¹¹, А.К. Иванова¹¹, А.В. Андросова¹¹, П.С. Феоктистова¹², Е.С. Кузьмина¹³, Е.В. Карабина¹⁴, О.В. Некрасова¹⁵, В.М. Шерстнев¹⁶, А.А. Мищенко¹⁷, Л.А. Мукова¹⁸, Б.Х. Кертиев¹⁸, Г.И. Косарь¹⁹, С.Н. Осодоева²⁰, А.И. Кац²¹, Р.Р. Малина²¹, А.А. Трякин¹, С.А. Тюлядин¹

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;

³ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., 68А;

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;

⁵ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Татарстан; Россия, 420029 Казань, Сибирский тракт, 29;

⁶Клиника «МЕДСИ»; Россия, 123242 Москва, ул. Красная Пресня, 16;

⁷ГБУ «Республиканский онкологический диспансер»; Россия, 364029 Грозный, ул. Леонова, 81;

⁸КГБУЗ «Краевой клинический центр онкологии»; Россия, 680042 Хабаровск, Воронежское шоссе, 164;

⁹ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер»; Россия, 143900 Балашиха, ул. Карбышева, 6;

¹⁰медицинский факультет ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»;

Россия 199034 Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9;

¹¹СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»; Россия, 197022 Санкт-Петербург, 2-я Березовая аллея, 3/5;

¹²БУ «Нижевартовский онкологический диспансер»; Россия, 628615 Нижневартовск, ул. Спортивная, 9а;

¹³ГБУЗ «Салехардская окружная клиническая больница»; Россия, 629001 Салехард, ул. Мира, 39;

¹⁴ГУЗ «Тулский областной онкодиспансер»; Россия, 300053 Тула, ул. Плеханова, 201;

¹⁵ГАУЗ МКМЦ ТО «Медицинский город»; Россия, 625041 Тюмень, ул. Барнаульская, 32;

¹⁶ГБУЗ «Онкологический диспансер № 5 Департамента здравоохранения г. Москвы»;

Россия, 109451 Москва, Перервинский бульвар, 5, корп. 1;

¹⁷ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер»; Россия, 690105 Владивосток, ул. Русская, 59;

¹⁸ГБУЗ «Онкологический диспансер» Минздрава Кабардино-Балкарской Республики;

Россия, 360051 Нальчик, ул. Лермонтова, 23;

¹⁹ГБУ РО «Онкодиспансер» г. Вологодонска; Россия, 347360 Вологодонск, Первомайский пер., 46/45;

²⁰ГБУЗ «Бурятский республиканский клинический онкологический диспансер»; Россия, 670047 Улан-Удэ, ул. Пирогова, 32;

²¹ОГБУЗ «Онкологический диспансер»; Россия, 679016 Биробиджан, ул. Шолом-Алейхема, 23

Контакты: Михаил Юрьевич Федянин fedianinm@mail.ru

Цель исследования – выявить факторы, ассоциированные с эффективностью комбинации химиотерапии и афлиберцепта у больных метастатическим раком толстой кишки.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное многоцентровое исследование. Собраны данные 20 клиник из 15 регионов Российской Федерации. В качестве основного критерия эффективности рассматривали выживаемость без прогрессирования (ВБП). Был проведен одно- и многофакторный анализ влияния различных признаков на ВБП.

Результаты. Двести пятьдесят семь пациентов получали терапию с включением афлиберцепта, в том числе во 2-й линии – 175 (68,1 %) больных. Объективный эффект и медиана ВБП составили 18,7 % и 5 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 4,2–5,8) соответственно. По результатам многофакторного анализа благоприятными факторами прогноза в отношении ВБП выступали развитие побочных явлений I–II степени тяжести при терапии афлиберцептом (отношение рисков (ОР) 0,58; 95 % ДИ 0,38–0,89; $p = 0,01$), назначение терапии по поводу сопутствующих заболеваний (ОР 0,47; 95 % ДИ 0,29–0,76; $p = 0,002$) и функциональный статус пациента ECOG 0 (ОР 0,53; 95 % ДИ 0,34–0,81; $p = 0,004$). При наличии всех 3 факторов медиана ВБП составила 9 мес, при их отсутствии – 3 мес (ОР 1,9; 95 % ДИ 1,5–2,6; $p < 0,001$).

Выводы. Удовлетворительный функциональный статус пациента, медикаментозный контроль сопутствующей патологии и развитие нежелательных явлений в процессе терапии афлиберцептом ассоциированы с улучшением ВБП в популяции пациентов, которым проводится терапия с включением афлиберцепта.

Ключевые слова: рак толстой кишки, химиотерапия, афлиберцепт, популяционное исследование, факторы прогноза

Для цитирования: Федянин М.Ю., Владимирова Л.Ю., Чубенко В.А. и др. Факторы, ассоциированные с эффективностью комбинации FOLFIRI и афлиберцепта при метастатическом раке толстой кишки. Онкологическая колопроктология 2019;9(2):29–37.

DOI: 10.17650/2220-3478-2019-9-2-29-37

Factors associated with efficacy of FOLFIRI/aflibercept in patients with metastatic colon cancer

M.Yu. Fedyanin¹, L.Yu. Vladimirova², V.A. Chubenko³, L.A. Zagorskaya³, A.V. Belyaeva³, L.V. Bolotina⁴, F.V. Moiseenko³, O.L. Fakhrutdinova³, S.A. Belukhin³, A.S. Zhabina³, L.V. Khalikova³, V.M. Moiseenko³, A.A. Meshcheryakov¹, E.V. Artamonova¹, I.A. Pokataev¹, A.I. Khasanova⁵, A.V. Belonogov⁶, Kh.S. Musaeva⁷, O.Yu. Novikova⁸, I.Yu. Stradaeva⁹, I.L. Popova², G.Z. Mukhametshina⁵, R.V. Orlova¹⁰, S.P. Erdniev¹¹, A.K. Ivanova¹¹, A.V. Androsova¹¹, P.S. Feoktistova¹², E.S. Kuzmina¹³, E.V. Karabina¹⁴, O.V. Nekrasova¹⁵, V.M. Sherstnev¹⁶, A.A. Mishchenko¹⁷, L.A. Mukova¹⁸, B.Kh. Kertiev¹⁸, G.I. Kosar¹⁹, S.N. Osodoeva²⁰, A.I. Kats²¹, R.R. Malina²¹, A.A. Tryakin¹, S.A. Tjulandin¹

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 1st Line St., Rostov-on-Don 344037, Russia;

³Saint Petersburg Clinical Research Center for Specialized Medical Care (Oncology), Ministry of Health of Russia; 68A Leningradskaya St., Pesochny Settlement, Saint Petersburg 197758, 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;

⁵Republican Clinical Oncology Dispensary, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; 29 Sibirskiy Road, Kazan 420029, Russia;

⁶MEDSI Clinic; 16 Krasnaya Presnya St., Moscow 123242, Russia;

⁷Republican Oncology Dispensary; 81 Leonova St., Grozny 364029, Russia;

⁸Regional Clinical Center of Oncology; 164 Voronezhskoe Shosse, Khabarovsk 680042, Russia;

⁹Moscow Regional Oncology Dispensary; 6 Karbysheva St., Balashikha 143900, Russia;

¹⁰Medical Faculty, Saint Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint Petersburg 199034, Russia;

¹¹City Clinical Oncology Dispensary; 3/5 2nd Berezhovaya Alleya, Saint Petersburg 197022, Russia;

¹²Nizhnevartovsk Oncology Dispensary; 9a Sportivnaya St., Nizhnevartovsk 628615, Russia;

¹³Salekhard Regional Clinical Hospital; 39 Mira St., Salekhard 629001, Russia;

¹⁴Tula Regional Oncology Dispensary; 201 Plekhanova St., Tula 300053, Russia;

¹⁵Multicare Medical Center “Medical City”; 32 Barnaulskaya St., Tyumen 625041, Russia;

¹⁶Oncology Dispensary No. 5, Moscow Healthcare Department; 5/1 Perervinskiy Bulvar, Moscow 109451, Russia;

¹⁷Primorsky Regional Oncology Dispensary; 59 Russkaya St., Vladivostok 690105, Russia;

¹⁸Oncology Dispensary, Ministry of Health of Kabardino-Balkar Republic; 23 Lermontova St., Nalchik 360051, Russia;

¹⁹Volgodonsk Oncology Dispensary; 46/45 Pervomayskiy Per., Volgodonsk 347360, Russia;

²⁰Buryat Republican Oncology Dispensary; 32 Pirogova St., Ulan-Ude 670047, Russia;

²¹Oncology Dispensary; 23 Sholom-Aleykhema St., Birobidzhan 679016, Russia

Objective: to identify factors associated with efficacy of an aflibercept-chemotherapy combination in patients with metastatic colon cancer.

Materials and methods. This retrospective multicenter study was conducted in 20 clinics from 15 regions of the Russian Federation. The main efficacy outcome was progression-free survival (PFS). We performed univariate and multivariate analysis to assess the impact of various factors of PFS.

Results. Two hundred and fifty-seven patients received aflibercept-containing chemotherapy; of them, 175 participants (68.1 %) received it as a second-line therapy. The objective response rate and median PFS were 18.7 % and 5 months (95 % confidence interval (CI) 4.2–5.8) respectively. The following factors were found to have a positive effect of PFS at multivariate analysis: grade I–II adverse events to aflibercept therapy (hazard ratio (HR) 0.58; 95 % CI 0.38–0.89; $p = 0.01$), therapy for concomitant diseases (HR 0.47; 95 % CI 0.29–0.76; $p = 0.002$), and ECOG performance status of 0 (HR 0.53; 95 % CI 0.34–0.81; $p = 0.004$). Patient with all 3 factors present had median PFS of 9 months, whereas patients without them demonstrated PFS of only 3 months (HR 1.9; 95 % CI 1.5–2.6; $p < 0.001$).

Conclusions. Satisfactory performance status, adequate therapy for concomitant diseases, and adverse events to aflibercept therapy were associated with better PFS in patients receiving aflibercept-containing chemotherapy.

Key words: colon cancer, chemotherapy, aflibercept, population-based study, prognostic factors

For citation: Fedyanin M.Yu., Vladimirova L.Yu., Chubenko V.A. et al. Factors associated with efficacy of FOLFIRI/aflibercept in patients with metastatic colon cancer. *Onkologicheskaya Koloproktologiya = Colorectal Oncology* 2019;9(2):29–37.

Введение

Применение афлиберцепта — рекомбинантного гибридного белка, связывающего VEGF (эндотелиальный фактор роста сосудов) и PlGF (плацентарный фактор роста) — в комбинации с режимом FOLFIRI во 2-й линии терапии метастатического рака толстой кишки улучшает показатели продолжительности жизни (отношение рисков (ОР) 0,817; $p = 0,0032$), времени до прогрессирования (ОР 0,758; $p = 0,00007$) и частоты объективного эффекта (19,8 % против 11,1 %, $p = 0,0001$) в сравнении с режимом FOLFIRI с плацебо. Однако применение данного варианта комбинации ассоциировано не только с осложнениями, характерными для антиангиогенных препаратов, но и с большей частотой диареи и нейтропении [1].

Проведенное нами многоцентровое ретроспективное исследование по оценке переносимости и эффективности афлиберцепта у больных метастатическим раком толстой кишки в Российской Федерации показало, что частота достижения объективного эффекта (ОЭ), выживаемость без прогрессирования (ВБП) и частота отмены афлиберцепта в связи с токсическими реакциями при применении комбинации FOLFIRI + афлиберцепт во 2-й линии терапии среди пациентов в РФ аналогичны таковым в регистрационном исследовании VELOUR. В РФ отмечены меньшая частота диареи, тошноты, астении, что может быть связано с особенностью репортирования нежелательных явлений [2].

Тем не менее, учитывая спектр и частоту нежелательных явлений, прекращение терапии вследствие осложнений (26,6 %), отсутствие контроля болезни у 10,4 % пациентов (в исследовании VELOUR), нами поставлена цель по поиску факторов, ассоциированных с прогнозом течения болезни при терапии с включением афлиберцепта. Полученные данные могут помочь определить профиль больных, которые получают наибольшую пользу от назначения данного вида таргетной терапии.

Материалы и методы

Дизайн исследования: ретроспективное многоцентровое. Собраны данные 20 клиник из 15 регионов РФ ($n = 278$). Пациентам проводилась терапия в период 2017–2018 гг.

Задачи исследования:

- оценить факторы прогноза в отношении ВБП при терапии афлиберцептом у больных метастатическим раком толстой кишки;
- оценить факторы прогноза в отношении достижения ОЭ при терапии афлиберцептом у больных метастатическим раком толстой кишки.

Критерии включения в исследование:

- пациенты, которым проводилась терапия в режиме FOLFIRI с включением афлиберцепта;

- представлены данные по основным прогностическим факторам.

Анализировали следующие прогностические факторы: возраст, пол, статус по шкале ECOG, показатели T, N, M, мутационный статус генов *RAS*, локализация метастазов, наличие адьювантной химиотерапии в анамнезе, число органов с метастазами, линия терапии афлиберцептом, ответ на лечение, редукция дозы афлиберцепта, отсрочка введения афлиберцепта, редукция доз или отсрочка введения химиопрепаратов, степень и вид токсичности, сопутствующая патология, сопутствующая терапия.

В качестве основного критерия эффективности рассматривали ВБП, которую рассчитывали с момента начала терапии с включением афлиберцепта до даты прогрессирования и/или смерти пациента от любой причины или даты последнего наблюдения. Ситуации, когда пациент не имел прогрессирования заболевания или не умер, рассматривали как цензурированные события. 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. В качестве дополнительного критерия эффективности выбрана частота достижения ОЭ в популяции пациентов, которым была проведена оценка эффективности терапии согласно критериям RECIST 1.1. Для переменных, отражающих различные признаки, применяли методы описательной статистики. Многофакторный анализ проводили с помощью пошагового регрессионного анализа Cox с включением/исключением переменных в случае изучения ВБП или с применением биномиального регрессионного анализа, если речь шла об ОЭ. Статистический анализ выполняли с помощью программ статистического пакета SPSS (IBM® SPSS® Statistics v. 20).

Результаты

Характеристика пациентов и эффективность терапии. Критериям включения соответствовали 257 пациентов. Характеристика пациентов представлена в табл. 1. Как видно из табл. 1, в исследуемой популяции пациентов мутация в генах *RAS* выявлена у 39,7 % больных, у 34 % больных отмечен статус ECOG 0; 3 и более органов, пораженных метастазами, имели 28,3 % больных. Сопутствующая патология выявлена в 68,1 % случаев, сопутствующая терапия назначена 38,5 % пациентов.

Частота достижения ОЭ в нашей работе составила 18,7 % (48 случаев из 257), среди пациентов с данными обследования — 22 % (48 случаев из 215). При медиане наблюдения за пациентами 6 мес медиана ВБП составила 5 мес (95 % ДИ 4,2–5,8).

Результаты многофакторного анализа признаков, влияющих на ВБП. Проведен однофакторный (табл. 2),

Таблица 1. Характеристика пациентов, $n = 257$

Table 1. Patients characteristics, $n = 257$

Фактор Factor	Значение Value	Фактор Factor	Значение Value
Средний возраст, лет (мин.–макс., σ) Mean age, years (min.–max., σ)	59 (23,0–79,9)	Линия терапии, в которой применялся афлиберцепт, n (%): Line of therapy, where aflibercept was used, n (%):	
Женский пол, n (%) Female gender, n (%)	134 (52,8)	2	175 (68,1)
Мутационный статус генов, n (%): Mutational status, n (%):		≥ 3	82 (31,9)
wtRAS	102 (39,7)	Число органов, пораженных метастазами, n (%): Number of organs affected by metastasis, n (%):	
mRAS	119 (46,3)	1	87 (34,3)
mBRF	1 (0,4)	2	95 (37,4)
нет данных no data	35 (13,6)	≥ 3	72 (28,3)
Показатель Т, n (%): T stage, n (%):		Локализация метастазов, n (%): Localization of metastases, n (%):	
2	12 (4,7)	печень liver	196 (77,2)
3	93 (36,2)	легкие lung	107 (42,1)
4	98 (38,1)	кости bones	14 (5,6)
нет данных no data	54 (21,0)	Сопутствующая патология, n (%): Concomitant diseases, n (%):	
Показатель N, n (%): N stage, n (%):		ишемическая болезнь сердца coronary artery disease	175 (68,1)
0	52 (20,2)	артериальная гипертензия arterial hypertension	92 (35,8)
1	72 (28,0)	сахарный диабет diabetes mellitus	120 (46,7)
2	67 (26,1)		24 (9,3)
нет данных no data	66 (25,7)	Сопутствующая терапия, n (%): Concomitant therapy, n (%):	
Показатель M, n (%): M stage, n (%):		применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors	99 (38,5)
0	80 (31,1)	применение β -блокаторов treatment with β -blockers	52 (20,2)
1	172 (66,9)	применение блокаторов кальциевых каналов treatment with calcium channel blockers	35 (13,6)
нет данных no data	5 (1,9)	применение метформина treatment with metformin	19 (7,4)
Адьювантная химиотерапия в анамнезе, n (%) Adjuvant chemotherapy in the past, n (%)	27 (10,5)		10 (3,9)
Статус по шкале ECOG, n (%): ECOG performance status, n (%):			
0	86 (34,0)		
1–2	167 (66,0)		

а затем многофакторный анализ признаков, влияющих на ВБП, результаты которого представлены в табл. 3.

По результатам многофакторного анализа лекарственная терапия по поводу сопутствующей патологии, нежелательные явления I–II степени тяжести, развившиеся в процессе терапии афлиберцептом, и хороший функциональный статус пациента (ECOG 0) явились независимыми благоприятными факторами прогноза. Не отмечено корреляции между числом курсов терапии и частотой токсичности I–II степени тяжести ($k = 0,112$, $p = 0,1$). Мы решили разделить популяцию больных, получавших афлиберцепт, на 4 прогностические группы в зависимости от наличия тех или иных факторов: если не было токсичности I–II степени тяжести – 1 балл, если не было сопутствующей терапии – 1 балл, функциональный статус пациента по шкале ECOG более 0 – 1 балл. Данные

по распределению больных и медианам ВБП в зависимости от групповой принадлежности представлены в табл. 4.

Отмечено значимое различие в показателях ВБП в зависимости от прогностической группы (ОР 1,9; 95 % ДИ 1,5–2,6; $p < 0,001$) (см. рисунок).

Учитывая, что клиницисту необходимо оценивать прогноз перед началом терапии с включением афлиберцепта, мы провели многофакторный анализ отдельно для признаков, не учитывающих характеристик лечения (токсичность, эффективность): в качестве независимых факторов прогноза выступали функциональный статус пациента по шкале ECOG и сопутствующая терапия (табл. 5).

Результаты многофакторного анализа признаков, влияющих на достижение ОЭ. Проведен однофакторный (см. табл. 1) и затем многофакторный анализ

Таблица 2. Результаты однофакторного анализа влияния признаков на выживаемость без прогрессирования и объективный эффект
Table 2. Factors affecting progression-free survival and objective response rate (univariate analysis)

Выживаемость без прогрессирования Progression-free survival					Объективный эффект Objective response rate			
Фактор Factor	p	Отношение рисков Hazard ratio	95 % доверительный интервал для отношения рисков 95 % confidence interval for hazard ratio		p	Отношение шансов Odds ratio	95 % доверительный интервал для отношения шансов 95 % confidence interval for odds ratio	
			Нижняя граница Lower limit	Верхняя граница Upper limit			Нижняя граница Lower limit	Верхняя граница Upper limit
			Возраст Age	0,3			0,9	0,9
Пол Gender	0,7	1,1	0,7	1,9	0,4	1,3	0,7	2,4
Статус по шкале ECOG ECOG performance status	0,003	1,7	1,2	2,5	0,4	1,3	0,7	2,4
Показатель T T stage	0,8	1,0	0,8	1,3	0,6	1,0	0,8	1,1
Показатель N N stage	0,6	1,0	0,9	1,1	0,8	1,0	0,9	1,1
Показатель M M stage	0,9	0,9	0,8	1,1	0,8	1,0	0,8	1,3
Мутация в генах RAS Mutations in the RAS genes	0,9	1,0	0,8	1,3	0,3	0,9	0,6	1,2
Метаастазы в печени Liver metastases	0,9	0,9	0,6	1,6	0,1	0,5	0,2	1,2
Метаастазы в легкие Lung metastases	0,9	1,0	0,7	1,5	0,1	1,8	0,9	3,5
Метаастазы в кости Bone metastases	0,3	1,5	0,7	3,4	0,2	3,4	0,4	26,4
Адьювантная химиотерапия Adjuvant chemotherapy	0,2	0,6	0,2	1,4	0,2	3,9	0,5	30,3
Число органов, пораженных метастазами Number of organs affected by metastases	0,2	1,1	0,9	1,4	0,05	1,4	1,0	1,9
Вторая линия назначения афлиберцепта Aflibercept in the second-line therapy	0,2	1,2	0,9	1,5	0,1	1,4	1,9	2,3
Объективный эффект Objective response	0,08	1,8	0,9	3,4	—	—	—	—
Редукция дозы афлиберцепта Aflibercept dose reduction	0,1	0,6	0,3	1,2	0,02	0,3	0,1	0,8
Отсрочка введения афлиберцепта Deferred administration of aflibercept	0,9	0,9	0,5	1,7	0,9	1,1	0,3	4,0
Редукция доз химиотерапии Chemotherapy doses reduction	0,9	1,0	0,6	1,7	0,7	1,3	0,4	4,8

Окончание таблицы 2
End of the table 2

Выживаемость без прогрессирования Progression-free survival					Объективный эффект Objective response rate			
Фактор Factor	p	Отношение рисков Hazard ratio	95 % доверительный интервал для отношения рисков 95 % confidence interval for hazard ratio		p	Отношение шансов Odds ratio	95 % доверительный интервал для отношения шансов 95 % confidence interval for odds ratio	
			Нижняя граница Lower limit	Верхняя граница Upper limit			Нижняя граница Lower limit	Верхняя граница Upper limit
Токсичность: Toxicity:	0,1	0,7	0,4	1,1	0,07	0,5	0,2	1,1
I–II степени тяжести grade I–II toxicity	0,01	0,6	0,4	0,9	0,01	0,4	0,2	0,9
III–IV степени тяжести grade III–IV toxicity	0,6	0,9	0,6	1,4	0,6	0,8	0,4	1,7
Негематологическая токсичность: Non-hematologic toxicity:	0,03	0,6	0,4	0,9	0,04	0,5	0,2	0,9
I–II степени тяжести grade I–II toxicity	0,02	0,6	0,4	0,9	0,001	0,3	0,1	0,6
III–IV степени тяжести grade III–IV toxicity	0,7	0,9	0,5	1,6	0,9	0,9	0,4	2,0
Гематологическая токсичность: Hematologic toxicity:	0,3	0,8	0,5	1,3	0,02	0,5	0,3	0,9
I–II степени тяжести grade I–II toxicity	0,3	0,8	0,5	1,3	0,2	0,5	0,2	1,4
III–IV степени тяжести grade III–IV toxicity	0,6	0,8	0,3	1,8	0,3	0,5	0,2	1,7
Сопутствующая патология Concomitant diseases	0,3	0,8	0,5	1,2	0,3	1,4	0,7	2,6
Сопутствующая терапия Concomitant therapy	0,01	0,5	0,3	0,8	0,8	1,1	0,6	2,1

Таблица 3. Результаты многофакторного анализа влияния признаков на выживаемость без прогрессирования

Table 3. Factors affecting progression-free survival (multivariate analysis)

Фактор Factor	p	Отношение рисков Hazard ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	
			Нижняя граница Lower limit	Верхняя граница Upper limit
Сопутствующая терапия Concomitant therapy	0,002	0,47	0,29	0,76
Нежелательные явления I–II степени тяжести Grade I–II adverse events	0,01	0,58	0,38	0,89
Статус по шкале ECOG ECOG performance status	0,004	0,53	0,34	0,81

признаков, влияющих на достижение ОЭ, результаты которого представлены в табл. 6.

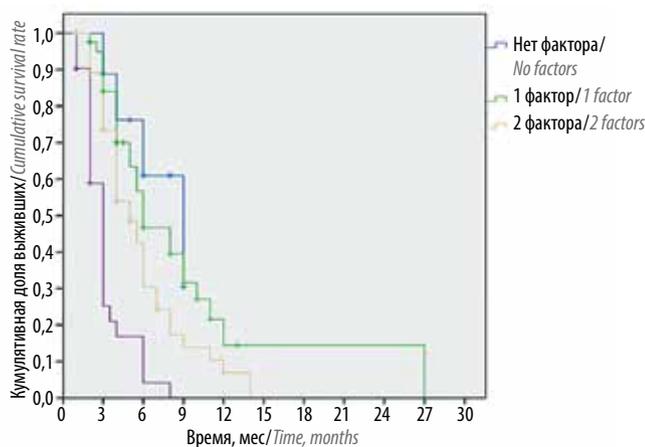
Как видно из табл. 4, единственным фактором, который был ассоциирован с достижением ОЭ, явилось развитие нежелательных эффектов негематологического профиля при терапии афлиберцептом. Ча-

стога достижения ОЭ в группе с негематологическими нежелательными явлениями I–II степени тяжести составила 26,2 % против 9,5 % в группе без проявлений токсичности. Если ориентироваться только на признаки на момент начала лечения афлиберцептом, то на шанс достижения ОЭ влияли наличие мета-

Таблица 4. Показатели выживаемости без прогрессирования в зависимости от прогностической группы

Table 4. Progression-free survival in different prognostic groups

Число баллов Score	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)	Медиана выживаемости без прогрессирования, мес Median progression-free survival, months	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	
			Нижняя граница Lower limit	Верхняя граница Upper limit
0	17	9	4,5	13,5
1	91	6	3,5	8,5
2	97	5	3,8	6,2
3	52	3	2,5	3,5
Всё Total	257	5	4,2	5,8



Выживаемость без прогрессирования в зависимости от прогностической группы

Progression-free survival in different prognostic groups

по результатам поданализа исследования VELOUR. Так, в качестве основного фактора неблагоприятного прогноза, известного по данным литературы, выступало быстрое прогрессирование заболевания после окончания адъювантной химиотерапии – в процессе или в течение первых 6 мес после ее окончания, имевшее место у 10 % включенных в исследование больных. При исключении данной группы пациентов наибольший выигрыш в общей выживаемости отмечался при удовлетворительном соматическом статусе и при минимальном числе органов, пораженных метастазами (при ECOG 1 – менее 2 органов, пораженных метастазами, при ECOG 0 – с любым количеством зон метастазирования) [3]. В нашей работе также было показано значимое прогностическое влияние функционального статуса пациента в отношении ВБП. Последнее дополняется отсутствием сопроводительной терапии по сопутствующей патологии,

Таблица 5. Результаты многофакторного анализа влияния признаков на выживаемость без прогрессирования без учета параметров лечения

Table 5. Factors affecting progression-free survival without considering treatment details (multivariate analysis)

Фактор Factor	p	Отношение рисков Hazard ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	
			Нижняя граница Lower limit	Верхняя граница Upper limit
Сопутствующая терапия Concomitant therapy	0,005	0,54	0,324	0,85
Статус по шкале ECOG ECOG performance status	0,005	1,21	1,064	1,43

стазов в печени (20,9 % против 12,1 %) и поражение метастазами менее 3 анатомических областей (21,4 % против 12,5 %) (табл. 7).

Обсуждение

I. Chau и соавт. разработали простой алгоритм отбора пациентов для терапии афлиберцептом

что также говорит о сохранном статусе пациента. Факт адъювантной терапии в анамнезе (10,5 %) не влиял на показатели эффективности афлиберцепта в комбинации с иринотекансодержащей химиотерапией. Несмотря на то что у нас не было информации по срокам прогрессирования заболевания с момента окончания адъювантного лечения, следует отметить, что в работе

Таблица 6. Результаты многофакторного анализа влияния признаков на достижение объективного эффекта

Table 6. Factors affecting the achievement of objective response (multivariate analysis)

Фактор Factor	p	Отношение шансов Odds ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	
			Нижняя граница Lower limit	Верхняя граница Upper limit
Негематологические нежелательные явления I–II степени тяжести Grade I–II non-hematologic adverse events	0,001	0,3	0,1	0,6

Таблица 7. Результаты многофакторного анализа влияния признаков в момент начала терапии афлиберцептом на достижение объективного эффекта

Table 7. Patient characteristics at the moment of aflibercept therapy initiation affecting the achievement of objective response (multivariate analysis)

Фактор Factor	p	Отношение шансов Odds ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	
			Нижняя граница Lower limit	Верхняя граница Upper limit
Три и более органа, пораженных метастазами Three or more organs affected by metastases	0,03	1,46	1,03	2,07
Метастазы в печени Liver metastases	0,07	0,45	0,19	1,08

I. Chau и соавт. данные пациенты были просто исключены из анализа без проверки прогностического и предикторного значения данного признака в многофакторном анализе. В описываемом поданализе не изучалось и прогностическое значение токсичности проводимой терапии. Тем не менее авторы показали независимое благоприятное влияние наличия артериальной гипертензии на момент начала лечения. В нашей работе было выявлено, что негематологическая токсичность I–II степени тяжести, которая развивается при терапии с включением афлиберцепта, ассоциирована с более высокими показателями ВБП. Это подтверждается и более ранними исследованиями по поиску биомаркеров эффективности другого антиангиогенного препарата – бевацизумаба. H. I. Hurwitz и соавт. провели ретроспективный анализ 6 исследований по применению бевацизумаба у больных раком толстой кишки, молочной железы и почечно-клеточным раком. Авторы показали, что артериальная гипертензия, индуцированная лечением и возникшая в сроки до 60 дней с начала терапии бевацизумабом, прогнозировала увеличение времени до прогрессирования и только в 1 исследовании – увеличение продолжительности жизни [4].

Также нами показано, что минимальное число пораженных анатомических областей было ассоциировано с достижением ОЭ, что также согласуется с результатами работы I. Chau и соавт. Схожие факторы легли в основу прогностической модели Köhne, в которой удовлетворительный функциональный

статус пациента (ECOG 0) и число органов, пораженных метастазами, более 2 являются факторами благоприятного и неблагоприятного прогноза соответственно [5].

В метаанализе 3 рандомизированных исследований, включая и исследование VELOUR, было показано, что продолжение антиангиогенной терапии во 2-й линии лечения больных метастатическим раком толстой кишки эффективно в отношении улучшения ВБП независимо от мутационного статуса опухоли. Однако общая выживаемость значимо увеличивалась только при отсутствии мутаций в генах *RAS* [6]. В нашей работе удалось собрать данные только по ВБП, и наличие мутации в генах *RAS* не влияло на данный показатель.

Поиск маркеров эффективности добавления афлиберцепта к режиму FOLFIRI в исследовании VELOUR не ограничивался только клиническими факторами; выявлено, что ряд ангиогенных и провоспалительных молекул обладают предиктивным и прогностическим значением. Так, наибольший выигрыш в общей выживаемости наблюдался среди пациентов с высоким уровнем VEGF-A (>142 пг/мл) на момент начала терапии (ОР 0,644; 95 % ДИ 0,49–0,85; $p = 0,001$). При уровне VEGF-A >335 пг/мл (20 % больных в исследовании) значимого эффекта от добавления афлиберцепта к химиотерапии уже не наблюдалось. Аналогичные данные получены и в отношении VEGFR2 и VEGFR3, нейтрофилина-1 и ангиопоэтина-2. Среди провоспалительных маркеров прогностическое и предикторное

влияние на эффективность афлиберцепта в отношении общей выживаемости оказывали уровни интерлейкина-8, С-реактивного белка, фактора, ингибирующего миграцию макрофагов, и сурфактанта D. К примеру, при уровне интерлейкина-8 выше медианы общей выживаемости пациентов в группах афлиберцепта и плацебо значимо различались (ОР 0,632; 95 % ДИ 0,489–0,817; $p = 0,0006$) [7].

В многочисленных работах так и не удалось идентифицировать факторы, прогнозирующие эффективность антиангиогенной терапии. Отсутствие группы контроля не позволяет нам разделить прогностическое или предиктивное значение в отношении афлиберцепта выявленных нами факторов. Тем не менее знание последних позволяет нам выделить пациентов с наименьшими шансами ответа на афлиберцепт во 2-й линии терапии, что может помочь избежать потенциальной токсичности и необоснованных затрат на лечение.

Основным недостатком проведенной работы является ее ретроспективный характер с возможным влиянием на показатели выживаемости опыта различных клиник, принимающих участие в исследовании,

доступа к препарату и других факторов, которые мы не смогли учесть в нашей работе. В связи с малым сроком наблюдения отсутствуют и данные по общей выживаемости. В связи с этим результаты данного анализа не могут влиять на клиническую практику, а лишь служат гипотезогенерирующей основой для проведения проспективных исследований. Тем не менее, учитывая полученные данные, можно рекомендовать консультацию профильного специалиста (кардиолога, терапевта) для подбора адекватной корригирующей терапии сопутствующей патологии до начала лечения с включением афлиберцепта, что, вероятно, сможет снизить риск развития осложнений III–IV степени тяжести и позволит не прерывать эффективное лечение.

Заключение

Удовлетворительный функциональный статус пациента, медикаментозный контроль сопутствующей патологии ассоциированы с улучшением ВБП в популяции пациентов, которым проводится терапия с включением иринотекана и афлиберцепта по поводу метастатического рака толстой кишки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Van Cutsem E., Tabernero J., Lakomy R. et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol* 2012;30(28):3499–506. DOI: 10.1200/JCO.2012.42.8201.
2. Vladimirova L., Fedyanin M., Chubenko V. et al. Aflibercept (Afl) for patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): clinical predictors of nonhematologic (nonhem) toxicity. ASCO 2019. Abs. e15007.
3. Chau I., Joulain F., Iqbal S.U., Bridgewater J. A VELOUR post hoc subset analysis: prognostic groups and treatment outcomes in patients with metastatic colorectal cancer treated with aflibercept and FOLFIRI. *BMC Cancer* 2014;14:605. DOI: 10.1186/1471-2407-14-605.
4. Hurwitz H.I., Douglas P.S., Middleton J.P. et al. Analysis of early hypertension and clinical outcome with bevacizumab: results from seven phase III studies. *Oncologist* 2013;18(3):273–80. DOI: 10.1634/theoncologist.2012-0339.
5. Köhne C.H., Cunningham D., Di Costanzo F. et al. Clinical determinants of survival in patients with 5-fluorouracil-based treatment for metastatic colorectal cancer: results of a multivariate analysis of 3825 patients. *Ann Oncol* 2002;13:308–17.
6. Федянин М.Ю., Трякин А.А., Покатаев И.А., Тюляндин С.А. Метаанализ исследований, посвященных изучению конкордантности мутационного статуса генов между первичной опухолью и метастазами рака толстой кишки. *Онкологическая колопроктология* 2017;7(1):27–41. [Fedyanin M.Yu., Tryakin A.A., Pokataev I.A., Tjulandin S.A. Meta-analysis of studies analyzing concordance of mutational status in matched primary and metastatic colon cancer. *Onkologicheskaya koloproktologiya = Colorectal Oncology* 2017;7(1):27–41. (In Russ.)].
7. Sims T.N., Gao B., Phillips R. et al. Potential predictive and prognostic biomarkers identified in baseline plasma samples from the VELOUR trial. *J Clin Oncol* 2015;33(suppl):638.

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.

Статья поступила: 12.04.2019. Принята к публикации: 21.05.2019.

Article received: 12.04.2019. Accepted for publication: 21.05.2019.

Оказание экстренной хирургической помощи больным с осложненным колоректальным раком в общехирургических стационарах: многофакторный анализ непосредственных и отдаленных результатов лечения

С.Н. Щаева

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России;
Россия, 214019 Смоленск, ул. Крупской, 28

Контакты: Светлана Николаевна Щаева shaeva30@mail.ru

Цель исследования — изучить результаты экстренных хирургических вмешательств по поводу осложненного колоректального рака в общехирургических стационарах, оценить факторы риска и их влияние на непосредственные и отдаленные результаты лечения.

Материалы и методы. Исследование основано на анализе результатов лечения 677 больных, перенесших экстренные хирургические вмешательства по поводу осложненного колоректального рака в 3 общехирургических стационарах г. Смоленска за период 13 лет. Послеоперационные осложнения оценивали по классификации Clavien—Dindo. Продолжительность наблюдения больных составила от 0 до 60 мес. Безрецидивную и общую выживаемость анализировали методом Карпан—Meier. Для определения влияния потенциальных факторов риска на скорость наступления изучаемого события использовали регрессию Кокса.

Результаты. Основными факторами риска, влияющими на непосредственные результаты лечения, стали тяжесть общего состояния больного (тяжелое, крайне тяжелое), время обращения с момента развития заболевания (>24 ч). Путем однофакторного, а в последующем многофакторного анализа определены независимые прогностические факторы, неблагоприятно влияющие на 5-летнюю безрецидивную выживаемость: наличие опухолевого роста по линиям резекции (R1-резекции) (отношение рисков (ОР) 1,36; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,284—1,450; $p < 0,0001$); локализация опухоли в прямой кишке (ОР 1,085; 95 % ДИ 0,974—1,209; $p = 0,009$); одноэтапные оперативные вмешательства (ОР 1,141; 95 % ДИ 1,034—1,259; $p < 0,0001$).

Выводы. Выполнение R1-резекций явилось независимым прогностическим фактором общей и безрецидивной выживаемости у пациентов с осложненным колоректальным раком.

Ключевые слова: осложненный колоректальный рак, экстренные операции, прогностические факторы, выживаемость

Для цитирования: Щаева С.Н. Оказание экстренной хирургической помощи больным с осложненным колоректальным раком в общехирургических стационарах: многофакторный анализ непосредственных и отдаленных результатов лечения. Онкологическая колопроктология 2019;9(2):38–46.

DOI: 10.17650/2220-3478-2019-9-2-38-46

Emergency surgeries for complicated colorectal cancer performed in hospitals for general surgery: multivariate analysis of short-term and long-term treatment outcomes

S.N. Shchaeva

Smolensk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 28 Krupskoy St., 214019 Smolensk, Russia

Objective: to evaluate the outcomes of emergency surgeries for complicated colorectal cancer performed in hospitals for general surgery and to assess risk factors and their impact on both short-term and long-term treatment outcomes.

Materials and methods. This study included 677 patients that underwent emergency surgeries for complicated colorectal cancer in 3 hospitals for general surgery in Smolensk over the last 13 years. Severity of postoperative complications was graded using the Clavien—Dindo classification. The length of follow-up varied between 0 and 60 months. Kaplan—Meier survival curves were constructed to assess relapse-free and overall survival. The Cox proportional regression model was used to estimate the risk factors for survival.

Results. The main risk factors affecting short-term treatment outcomes were the severity of the overall condition (grave and critical) and time from symptom onset to hospital admission (>24 h). Using univariate and multivariate analysis, we identified independent prognostic factors associated with poorer 5-year relapse-free survival. They included presence of cancer cells at the resection margin (R1 resection) (hazard ratio (HR) 1.36; 95 % confidence interval (CI) 1.284—1.450; $p < 0.0001$), rectal tumor (HR 1.085; 95 % CI 0.974—1.209; $p = 0.009$), and one-stage surgery (HR 1.141; 95 % CI 1.034—1.259; $p < 0.0001$).

Conclusions. Positive resection margin (R1 resection) was an independent prognostic factor associated with poorer overall and relapse-free survival in patients with complicated colorectal cancer.

Key words: complicated colorectal cancer, emergency surgery, prognostic factors, survival

For citation: Shchaeva S.N. Emergency surgeries for complicated colorectal cancer performed in hospitals for general surgery: multivariate analysis of short-term and long-term treatment outcomes. *Онкологическая Колопроктология = Colorectal Oncology 2019;9(2):38–46.*

Введение

Колоректальный рак (КРР) является одним из самых распространенных онкологических заболеваний в мире, занимая 3-е место по частоте и 2-е по уровню смертности как среди мужчин, так и среди женщин [1]. Больные с urgentными осложнениями КРР составляют более 60 % среди всех пациентов с опухолями этой локализации [2, 3]. Симптомы КРР неспецифичны и обычно проявляются после локального прогрессирования как первый признак заболевания без каких-либо предшествующих проявлений. При развитии осложнений диагностика КРР приобретает определенную специфику, мало связанную с основным заболеванием [4, 5], и большинство пациентов, поступающих в стационары общей лечебной сети в экстренном порядке, подлежат неотложному оперативному вмешательству [6–8]. Позднее 24 ч от появления первых признаков заболевания госпитализируются от 76 до 90 % пациентов. Связано это с отсутствием патогномичных симптомов при осложненном колоректальном раке (ОКРР), пожилым и старческим возрастом пациентов, сопутствующей патологией [9, 10].

Результаты лечения ОКРР нельзя признать удовлетворительными, о чем свидетельствуют частые послеоперационные осложнения и высокая летальность [5, 11, 12]. Причиной неудовлетворительных результатов, наряду с тяжестью самого заболевания и пожилым возрастом большинства больных, отягощенных сопутствующей патологией, является отсутствие рациональной хирургической тактики [1, 6, 13, 14].

Цель исследования – изучить результаты экстренных хирургических вмешательств по поводу ОКРР в общехирургических стационарах, оценив факторы риска и их влияние на непосредственные и отдаленные результаты лечения.

Материалы и методы

Исследование представляет собой когортный ретроспективный анализ с проспективным заполнением базы данных. Основано на анализе результатов лечения больных, перенесших экстренные хирургические вмешательства по поводу ОКРР в период с января 2001 г. по декабрь 2013 г. в 3 общехирургических стационарах г. Смоленска: городской клинической больнице № 1, клинической больнице скорой медицинской помощи, Смоленской областной клинической больнице. Из базы данных в исследование включены сведения о 677 больных, перенесших экстренную операцию по поводу ОКРР. Критерии включения в исследование были следующими:

- наличие осложнений КРР, таких как острая кишечная непроходимость, кровотечение

из злокачественного новообразования толстой кишки, перфорация опухоли (с местным или распространенным перитонитом), перифокальное воспаление (перитуморальный инфильтрат), сочетанные осложнения;

- выполнение оперативных вмешательств по экстренным показаниям;
- морфологический тип опухоли: аденокарцинома различной дифференцировки, перстневидноклеточный, недифференцированный рак;
- стадия T3–4N0–2M0–1.

Критерии исключения из исследования:

- больные с неосложненным КРР;
- наличие гистологического типа новообразования, соответствующего неэпителиальным злокачественным опухолям, карциноиду;
- случаи ОКРР вне анализируемого временного интервала.

Регистр включает полную информацию, охватывающую демографические сведения, рост, массу тела, анамнез заболевания (спустя сколько часов с момента появления первых симптомов пациент обратился за медицинской помощью и был госпитализирован в стационар, вид urgentного осложнения, общее состояние больного на момент поступления), сопутствующую патологию, предоперационную подготовку, данные рентгенологического и ультразвукового исследований, компьютерной томографии, фиброколоноскопии, лабораторные показатели (общеклинические и биохимический анализы крови), локализацию опухоли, тип выполненного экстренного оперативного вмешательства, интраоперационные данные (дата и вид оперативного вмешательства, степень выраженности острой кишечной непроходимости, в случае перфорации – распространенность перитонита, наличие перифокального процесса в области новообразования, объем лимфодиссекции, сведения о формировании первичного анастомоза). В базу данных были включены туморассоциированные факторы: гистологический тип опухоли, стадия по классификации TNM, характер опухолевого роста (экзо-, эндофитный, смешанный), размер опухоли по длине кишки (<4 см, 4–7 см, >7 см), количество исследованных лимфатических узлов и наличие в них метастазов. Учитывались тяжесть послеоперационных осложнений, характер выполненного резекционного вмешательства (R0/R1), сведения об адьювантном лечении. В регистр входит мониторинг отдаленных результатов, включая выживаемость.

Послеоперационные осложнения оценивали по классификации Clavien–Dindo (2004). Послеоперационную летальность определяли как летальный исход

от любой причины, произошедший в течение 30 сут после оперативного вмешательства. Отдаленные результаты лечения больных с ОКРР мониторированы при повторных госпитализациях в эти же стационары по данным архива онкологического диспансера, канцер-регистра, сведений из онкологического диспансера о контрольном обследовании. За исходное событие в анализе принимали дату операции. Продолжительность наблюдения больных составила от 0 до 60 мес. Завершение исследования подтверждалось датой последнего осмотра (для доживших до 5-летнего рубежа) или датой летального исхода.

Статистическую обработку материалов выполняли с помощью средств программного обеспечения Statistica 10, Statistica 12 (StatSoft Inc., США), SPSS v. 20. Категориальные переменные были проанализированы с помощью критерия χ^2 или точного критерия Фишера, непрерывные переменные – с использованием однофакторного дисперсионного анализа ANOVA и критерия Краскела–Уоллеса. Для оценки частоты рецидивов

рака были использованы методы кумулятивной выживаемости. Первичным критерием оценки выживаемости установлена общая выживаемость (ОВ) как промежуток между датой операции и датой смерти от любой причины. Безрецидивную выживаемость (БРВ) определяли от даты операции до даты рецидива заболевания. БРВ и ОВ анализировали методом Каплана–Мейера. Для оценки точности частоты выживания рассчитывали 95 % доверительный интервал (ДИ) и отношение рисков (ОР). Для определения влияния потенциальных факторов риска на скорость наступления изучаемого события с учетом периода наблюдения использовали многомерный метод анализа дожития – регрессию Кокса. Факторы со значениями $p \leq 0,05$ были определены как значимые.

Результаты

Основные характеристики больных и прогностические факторы, согласно проведенному анализу влияющие на ОВ, представлены в таблице.

Однофакторный и многофакторный анализ отдаленных результатов экстренного хирургического лечения больных осложненным колоректальным раком в общехирургических стационарах

Univariate and multivariate analysis of long-term outcomes of emergency surgeries for complicated colorectal cancer performed in hospitals for general surgery

Фактор Factor	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)	Однофакторный анализ Univariate analysis			Многофакторный анализ Multivariate analysis	
		3-летняя общая выжи- ваемость, % 3-year overall survival rate, %	5-летняя общая выжи- ваемость, % 5-year overall survival rate, %	p	Отношение рисков (95 % доверительный интервал) Hazard ratio (95 % confidence interval)	p
Пол: Gender: женский female мужской male	381 (56,3) 296 (43,7)	34,1 28,9	22,2 14,3	<0,0001 <0,0001	0,909 (0,763–1,084)	0,289
Возраст, лет: Age, years: ≤70 >70	405 (60,0) 272 (40,0)	45,7 27,2	27,2 6,1	<0,0001 <0,0001	1,036 (1,024–1,047)	<0,0001
Локализация опухоли по МКБ-10: Tumor location according to ICD-10: C-18 C-19 C-20	397 (58,6) 55 (8,2) 225 (33,2)	35,3 34,6 31,7	21,9 14,8 11,2	<0,0001 <0,0001 <0,0001	1,071 (0,960–1,194)	0,075
Ургентные осложнения: Emergency complications: острая кишечная непроходимость acute intestinal obstruction кровотечение bleeding перфорация perforation перифокальное воспаление perifocal inflammation сочетанные осложнения multiple complications	372 (54,9) 190 (28,1) 55 (8,1) 39 (5,8) 21 (3,1)	43,9 34,4 7,7 10,3 1,1	24,0 17,4 3,6 5,1 0,3	<0,0001 <0,0001 0,00003 0,00003 –	1,259 (1,143–1,387)	<0,0001

Продолжение таблицы
Continuation of table

Фактор Factor	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)	Однофакторный анализ Univariate analysis			Многофакторный анализ Multivariate analysis	
		3-летняя общая выжи- ваемость, % 3-year overall survival rate, %	5-летняя общая выжи- ваемость, % 5-year overall survival rate, %	p	Отношение рисков (95 % доверительный интервал) Hazard ratio (95 % confidence interval)	p
Общее состояние: Overall condition:						
средней степени тяжести stable	298 (44,0)	47,9	24,1	<0,0001	1,202 (0,995–1,452)	0,057
тяжелое grave	334 (49,3)	25,4	15,3	<0,0001		
крайне тяжелое critical	45 (6,7)	16,3	8,2	0,00001		
Коморбидность: Comorbidities:						
заболевания сердечно-сосуди- стой системы cardiovascular diseases	356 (56,2)	49,6	23,4	<0,0001	1,045 (0,962–1,137)	0,298
заболевания сердечно-сосуди- стой системы в сочетании с заболеваниями других систем cardiovascular diseases plus other diseases	216 (34,1)	8,5	3,8	<0,0001		
заболевания дыхательной системы respiratory diseases	27 (4,3)	1,9	0,5	–		
заболевания дыхательной систе- мы в сочетании с заболеваниями других систем respiratory diseases plus other diseases	29 (4,5)	7,2	2,4	–		
сахарный диабет diabetes mellitus	6 (0,9)	4,2	1,04	–		
отсутствие сопутствующей патологии no comorbidities	43 (6,4)	87,3	75,8	0,0297		
Характер выполненных хирургиче- ских вмешательств: Type of surgery:						
одноэтапные оперативные вме- шательства one-stage surgeries	277 (40,8)	38,4	18,1	<0,0001	1,016 (0,917–1,125)	0,010
многоэтапные с удалением опухоли на 1-м этапе multi-stage surgeries with tumor removal on the 1 st stage	150 (22,2)	43,7	26,9	<0,0001		
многоэтапные с удалением опухоли на 2-м этапе multi-stage surgeries with tumor removal on the 2 nd stage	98 (14,4)	64,3	36,4	<0,0001		
симптоматические symptomatic surgeries	152 (22,6)	16,7	0,7	<0,0001		
Стадия по TNM-классификации злокачественных опухолей 7-й редакции: TNM stage (7 th edition of the TNM staging system):						
IIВ	118 (17,3)	46,2	27,4	<0,0001	1,384 (0,1202– 1,593)	<0,0001
IIIВ	196 (29,0)	44,4	23,0	<0,0001		
IIIC	270 (40,0)	34,6	18,2	<0,0001		
IV	93 (13,7)	1,8	0,5	–		

Продолжение таблицы
Continuation of table

Фактор Factor	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)	Однофакторный анализ Univariate analysis			Многофакторный анализ Multivariate analysis	
		3-летняя общая выжи- ваемость, % 3-year overall survival rate, %	5-летняя общая выжи- ваемость, % 5-year overall survival rate, %	p	Отношение рисков (95 % доверительный интервал) Hazard ratio (95 % confidence interval)	p
Послеоперационные осложнения по Clavien–Dindo: Postoperative complications graded by the Clavien–Dindo classification:						
IIIА	112 (16,5)	66,1	11,6	<0,0001	1,021 (1,010–1,033)	0,305
IIIВ	116 (17,1) (несостоя- тельность анастомо- за – 75 (14,2 %)) (anastomoses leakage – 75 (14,2 %))	9,4	7,4	0,0091		
IVА	65 (9,6)	4,7	2,6	0,008		
IVВ	56 (8,3)	3,0	0,8	0,0005		
Резекционный статус (исходя из 525 резекционных вмеша- тельств): Resection margin status (525 resections in total):						
R0	398 (77,7)	60,3	32,4	<0,0001	1,812 (1,643–1,999)	<0,0001
R1	114 (22,3)	20,1	8,0	0,013		
Количество исследованных лим- фатических узлов (исходя из 525 резекционных вмешательств): Number of lymph nodes examined (525 resections in total):						
0–3	376 (71,6)	36,9	17,1	<0,0001	0,588 (0,492–0,703)	0,137
4–7	127 (24,2)	62,2	42,5	<0,0001		
8–11	13 (2,5)	61,5	38,4	0,036		
≥12	9 (1,7)	84,2	56,1	–		
Гистологический тип опухоли: Histological type of the tumor:						
аденокарцинома G ₁ G ₁ adenocarcinoma	75 (11,1)	44,0	32,0	<0,0001	1,036 (0,946–1,135)	0,440
аденокарцинома G ₂ G ₂ adenocarcinoma	435 (64,3)	40,2	21,3	<0,0001		
аденокарцинома G ₃ G ₃ adenocarcinoma	69 (10,2)	17,9	8,9	<0,0001		
слизистая аденокарцинома mucinous adenocarcinoma	71 (10,5)	23,9	8,4	<0,0001		
перстневидноклеточный signet ring cell carcinoma	13 (1,8)	19,2	6,4	–		
недифференцированный undifferentiated	14 (2,1)	10,4	3,0	0,035		
Характер опухолевого роста: Type of tumor growth:						
экзофитный exophytic	134 (19,8)	68,6	43,3	<0,0001	0,958 (0,906–1,014)	0,137
эндофитный endophytic	249 (36,8)	10,6	4,1	<0,0001		
смешанный mixed	294 (43,4)	39,6	19,8	<0,0001		
Опухолевый рост по длине киш- ки, см: Tumor growth along the length of the intestine, cm:						
<4	95 (14,0)	78,7	45,8	0,00005	1,095 (0,981–1,224)	<0,0001
4–7	484 (71,5)	32,3	17,2	<0,0001		
>7	98 (14,5)	6,4	1,1	<0,0001		

Окончание таблицы
End of the table

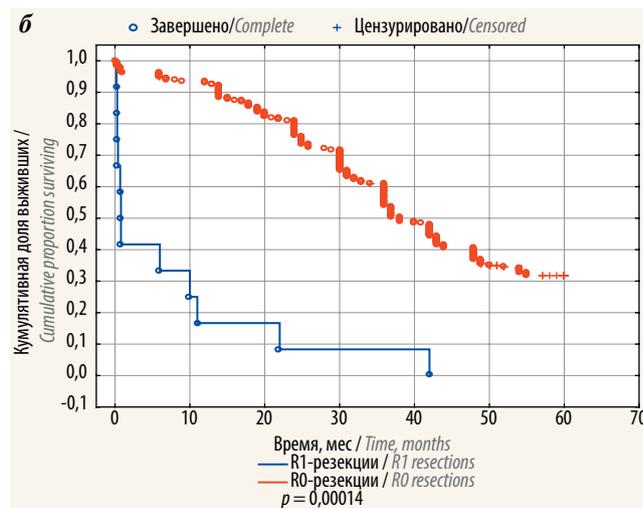
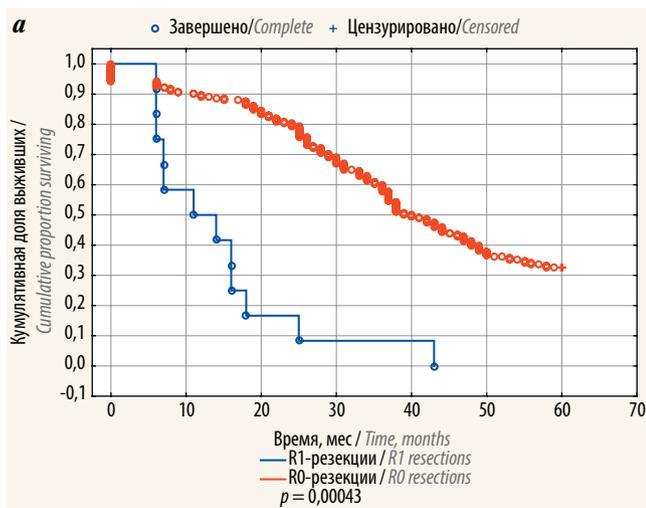
Фактор Factor	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)	Однофакторный анализ Univariate analysis			Многофакторный анализ Multivariate analysis	
		3-летняя общая выжи- ваемость, % 3-year overall survival rate, %	5-летняя общая выжи- ваемость, % 5-year overall survival rate, %	p	Отношение рисков (95 % доверительный интервал) Hazard ratio (95 % confidence interval)	p
Адьювантное лечение: Adjuvant therapy:						
адьювантная химиотерапия adjuvant chemotherapy	227 (33,5)	57,1	36,3	<0,0001		
адьювантная химиотерапия и лучевая терапия adjuvant chemotherapy plus radiotherapy	74 (10,9)	73,0	28,4	0,00002	1,253 (1,181–1,330)	<0,0001
Без адьювантного лечения No adjuvant therapy	376 (55,5)	13,7	6,2	<0,0001		

Средний возраст больных составил 65 лет (0,95 % ДИ 64,4–65,7). По локализации преобладали больные раком ободочной кишки (58,6 %), локализация С-19 составила 8,2 %, больных с осложненным раком прямой кишки было 33,2 %. Состояние средней степени тяжести (5–8 баллов по шкале MODS) зафиксировано в 44 % наблюдений, тяжелое (9–12 баллов по шкале MODS) – в 49,3 % случаев, крайне тяжелое (>13 баллов по шкале MODS) – в 6,7 %. По коморбидности преобладали больные с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (56,2 % наблюдений). В целом в 93,6 % случаев зафиксировано наличие сопутствующей патологии. Резекционные вмешательства выполнены в количестве 525, число симптоматических операций – 152. Послеоперационная летальность (умерли в течение 30 дней после операции) составила 24,4 % (n = 165). У больных с ургентными

осложнениями КРП преобладали распространенные стадии заболевания (П1В, П1С). Из 677 больных с ОКРП адьювантное лечение было проведено у 44,5 % (n = 301).

Основными факторами риска, влияющими на непосредственные результаты лечения, стали тяжесть общего состояния больного (тяжелое, крайне тяжелое), время обращения с момента развития заболевания (>24 ч). Было отмечено сильное влияние тяжести общего состояния на 30-дневную послеоперационную летальность (ОР 1,421; 95 % ДИ 1,110–1,391; p < 0,0001) и времени обращения с момента развития заболевания (ОР 1,178; 95 % ДИ 0,923–1,033; p = 0,008).

Путем однофакторного, а в последующем многофакторного анализа установлено, что наиболее существенными факторами, влияющими на 5-летнюю ОВ, были возраст 70 лет и старше, наличие таких



Пятилетняя общая выживаемость (а) и безрецидивная выживаемость (б) больных в зависимости от резекционного статуса
Five-year overall survival (a) and relapse-free survival (b) of patients depending on the resection status

осложнений, как острая кишечная непроходимость и перфорация опухоли, коморбидность, характер выполненных оперативных вмешательств (одноэтапные оперативные вмешательства), наличие послеоперационных осложнений, опухолевый рост по линиям резекции (R1-резекции), опухолевый рост по длине кишки >7 см, отсутствие проведения адьювантного лечения. Кроме того, наблюдались статистически значимые различия по показателям 3- и 5-летней ОВ (см. таблицу).

С использованием однофакторного, а в последующем многофакторного анализа определены независимые прогностические факторы, неблагоприятно влияющие на 5-летнюю БРВ: наличие опухолевого роста по линиям резекции (R1-резекции) (ОР 1,36; 95 % ДИ 1,284–1,450; $p < 0,0001$); локализация опухоли в прямой кишке (ОР 1,085; 95 % ДИ 0,974–1,209; $p = 0,009$); одноэтапные оперативные вмешательства (ОР 1,141; 95 % ДИ 1,034–1,259; $p < 0,0001$).

Медиана ОВ в наблюдаемой когорте составила 21 мес, медиана БРВ – 9 мес. Пятилетняя ОВ пациентов, перенесших R0- и R1-резекции, составила 32,4 и 2,1 % соответственно ($p = 0,00043$), 5-летняя БРВ – 31,7 и 2 % ($p = 0,00014$) (см. рисунок).

Обсуждение

Экстренные хирургические вмешательства для рака толстой кишки связаны с 15–20 % летальностью и 40–50 % послеоперационных осложнений, которых значительно больше, чем в плановой хирургии КРР [15], и 5-летней выживаемостью 10,0–39,6 % [13, 16–18].

В настоящем исследовании общее состояние больного при поступлении было определено как наиболее существенный фактор риска, влияющий на частоту и тяжесть послеоперационных осложнений и 30-дневную послеоперационную летальность. Многочисленные исследования показали, что тяжесть общего состояния является важным предиктором послеоперационной летальности [19, 20]. В настоящем исследовании оценка общего состояния по шкале MODS имела существенную взаимосвязь с количеством и тяжестью послеоперационных осложнений и летальностью, что выявлено при однофакторном анализе и подтверждено многофакторным анализом: ОР 1,421; 95 % ДИ 1,110–1,391; $p < 0,0001$. Проведенное исследование показало следующее: выполнение экстренных резекционных вмешательств пациентам с ОКРР в общехирургических стационарах сопровождалось высокой частотой тяжелых послеоперационных осложнений, классифицируемых по Clavien–Dindo как III стадия (17,1 %) (из них несостоятельность анастомоза – 14,2 %), IVA стадия – 9,6 %, IVB стадия – 8,3 %, летальность составила 24,4 %.

В ряде исследований показано: резекция толстой кишки при ОКРР, выполняемая в экстренном порядке, негативно влияет на отдаленные результаты.

Связано это с большей агрессивностью опухоли при осложненном течении заболевания, с увеличением потенциала внутрилимфатического и внутрисосудистого распространения опухолевых клеток вследствие повышенного внутрикишечного давления и, возможно, с необходимостью больших манипуляций с опухолью, проводимых хирургами [21, 22]. По результатам других исследований, представленных F. Teixeira и соавт. (2015), B. Weixler и соавт. (2016), несмотря на высокие показатели послеоперационных осложнений и летальности, связанные с ОКРР, можно выполнять онкологически адекватные оперативные вмешательства с более высокими показателями выживаемости при условии их проведения в специализированных клиниках [12, 13]. В хирургические стационары, которые занимаются оказанием экстренной помощи, в подавляющем большинстве случаев поступают больные с резко выраженными явлениями кишечной непроходимости. Как правило, попытки консервативно разрешить ее оказываются неэффективными, и проводятся симптоматические операции (наложения кишечного свища). Дальнейшая судьба этих больных, как правило, неизвестна. Очень немногим из них выполняется 2-м этапом радикальное вмешательство, даже если отсутствуют отдаленные метастазы и опухоль резектабельна. Это объясняется, с одной стороны, отсутствием преимущества хирургических стационаров с онкологическими и колопроктологическими отделениями, а с другой, тем, что без достаточных оснований констатируется нерезектабельность опухоли. Результаты проведенного исследования показали, что выполнение экстренных резекционных вмешательств с формированием первичного анастомоза в общехирургических стационарах оказывало неблагоприятное влияние на показатели 5-летней ОВ и БРВ (ОР 1,016; 95 % ДИ 0,917–1,125; $p = 0,01$; ОР 1,141; 95 % ДИ 1,034–1,259; $p < 0,0001$).

Локализация опухоли в толстой кишке является одним из прогностических факторов. Считается, что у больных раком ободочной кишки прогноз лучше, чем у пациентов, страдающих раком прямой кишки [22, 23]. Настоящее исследование показало влияние локализации опухоли в толстой кишке на 5-летнюю БРВ: ОР 1,085; 95 % ДИ 0,974–1,209; $p = 0,009$; медиана БРВ больных ОКРР, перенесших экстренные хирургические вмешательства в общехирургических стационарах, при локализации опухоли в ободочной кишке составила 24 мес, в прямой кишке – 17 мес ($p = 0,04$). В ряде клинических ситуаций при раке прямой кишки, когда можно было 1-м этапом сформировать колостому и направить больного на неоадьювантное лечение при наличии к этому показаний, на 1-м этапе выполнялись резекционные вмешательства.

Вид ургентного осложнения КРР оказывал существенное влияние на отдаленные результаты лечения. Низкий показатель 5-летней ОВ наблюдался

при перфорации опухоли – 3,6 % ($n = 55$); 5-летняя ОВ при обтурационной кишечной непроходимости составила 24,4 %, при кишечном кровотечении – 17,4 %. Данная ситуация обусловлена поздними стадиями (III–IV) заболевания при перфорации опухоли и таким вариантом хирургического вмешательства, как формирование колостом, дренирование малого таза и брюшной полости, при якобы нерезектабельном опухолевом процессе. По данным ряда авторов, перфорация при КРП наиболее часто встречается у пациентов на 6-й и 7-й декаде жизни и связана с худшим прогнозом [10, 18]. При технической возможности опухоль необходимо радикально или паллиативно удалить, несмотря на степень распространенности онкологического процесса, так как симптоматические операции в хирургическом лечении опухолевых абсцессов, развившихся на фоне перфорации опухоли, не решают возникших проблем [24].

Одним из наиболее значимых факторов, оказавших влияние на 5-летнюю ОВ и БРВ, явилось выполнение R1-резекций (см. рисунок). Показатели ОВ и БРВ статистически значимо различались при R0- и R1-резекциях ($p = 0,00043$ и $0,00014$ со-

ответственно). В других исследованиях [1, 25] установлено, что показатели ОВ снижаются при наличии резидуальной опухоли, присутствие которой является показанием для назначения адъювантной терапии. Необходимо отметить, что адъювантное лечение у больных, перенесших экстренные хирургические вмешательства в общехирургических стационарах, получил только 301 пациент из 667. Большинство (376 (55,5 %)) больных не получили адъювантного лечения даже при отсутствии противопоказаний к нему.

Заключение

По результатам исследования можно сделать вывод: экстренное хирургическое лечение ОКРП в общехирургических стационарах приводит к большому количеству осложнений и неудовлетворительным отдаленным результатам и должно осуществляться в минимальном объеме, направленном на ликвидацию осложнения. Квалифицированное хирургическое лечение с полноценной лимфодиссекцией должно проводиться в специализированных стационарах (колопроктологическом, онкологическом).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Khan M.A., Hakeem A.R., Scott N. et al. Significance of R1 resection margin in colon cancer resection in the modern era. *Colorectal Dis* 2015;11(17):943–53. DOI: 10.1111/codi.12960.
- Milojkovic B., Mihajlovic D., Ignjatovic N. et al. Surgical treatment of acute intestinal obstruction caused by colorectal cancer. *Acta Medica Medianae* 2015;54(4):18–22. DOI: 10.5633/amm.2015.0403.
- Rudra K.M., Charles A.M. Surgical management of obstructed and perforated colorectal cancer: still debating and unresolved issues. *Colorectal Cancer* 2013;2(6):573–84.
- Шельгин Ю.А., Ачкасов С.И., Сушков О.И. Безопасен ли единый лапароскопический доступ в хирургии ободочной кишки? Эндоскопическая хирургия 2014;20(3):3–5. [Shelygin Yu.A., Achkasov S.I., Sushkov O.I. Is it safe to use single-port laparoscopy in colonic surgery? *Endoskopicheskaya khirurgiya = Endoscopic Surgery* 2014;20(3):3–5. (In Russ.)].
- Барсуков Ю.А., Ткачев С.И., Кузьмичев Д.В. и др. Комплексное лечение больных операбельным раком прямой кишки дистальной локализации. Онкологическая колопроктология 2012;3:28–37. DOI: 10.17650/2220-3478-2012-0-3-28-37. [Barsukov Yu.A., Tkachev S.I., Kuzmichev D.V. et al. Combination therapy for operable distal rectal cancer. *Onkologicheskaya koloproktologiya = Colorectal Oncology* 2012;(3):28–37. (In Russ.)].
- Барсуков Ю.А., Власов О.А., Гордеев С.С. и др. Комбинированное лечение рака прямой кишки в сочетании с программой полирадиомодификации и показатели лечебного патоморфоза. Онкологическая колопроктология 2018;8(1):42–9. DOI: 10.17650/2220-3478-2018-8-1-42-49. [Barsukov Yu.A., Vlasov O.A., Gordeev S.S. et al. Polyradiomodification in comprehensive treatment for rectal cancer and therapeutic pathomorphosis. *Onkologicheskaya koloproktologiya = Colorectal Oncology* 2018;8(1):42–9. (In Russ.)].
- Abbas M. A., Tajirian T. Laparoscopic stoma formation. *JSL* 2008;12(2):159–61.
- Kam M.H., Tang C.L., Chan E. et al. Systematic review of intraoperative colonic irrigation vs. manual decompression in obstructed left-sided colorectal emergencies. *Int J Colorectal Dis* 2009;24(9):1031–7. DOI: 10.1007/s00384-009-0723-1.
- Coco C., Verbo A., Manno A. et al. Impact of emergency surgery in the outcome of rectal and left colon carcinoma. *World J Surg* 2005;29(11):1458–64. DOI: 10.1007/s00268-005-7826-9.
- Tsai H.L., Hsieh J.S., Yu F. J. et al. Perforated colonic cancer presenting as intra-abdominal abscess. *Int J Colorectal Dis* 2007;22(1):15–9. DOI: 10.1007/s00384-006-0097-6.
- Rudra K.M., Charles A.M. Surgical management of obstructed and perforated colorectal cancer: still debating and unresolved issues. *Colorectal Cancer* 2013;2(6):573–84.
- Teixeira F., Akaishi E.H., Ushinohama A.Z. et al. Can we respect the principles of oncologic resection in an emergency surgery to treat colon cancer? *World J Emerg Surg* 2015;10(1):1186–91. DOI: 10.1186/1749-7922-10-5.
- Weixler B., Warschow R., Ramser M. Urgent surgery after emergency presentation for colorectal cancer has no impact on overall and disease-free survival: a propensity score analysis. *BMC Cancer* 2016;16:208–19. DOI: 10.1186/s12885-016-2239-8.
- Smothers L., Hynan L., Fleming J. et al. Emergency surgery for colon carcinoma. *Dis Colon Rectum* 2003;46(1):24–30. DOI: 10.1097/01.DCR.0000044719.17980.4C.
- Tekkis P.P., Kinsman R., Thompson M.R. et al. The Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland study of large bowel obstruction caused by colorectal cancer. *Ann Surg* 2004;240(1):76–81. DOI: 10.1097/01.sla.0000130723.81866.75.
- Барсуков Ю.А., Гордеев С.С., Федянин М.Ю. Стратегия развития программ комплексного лечения больных местно-распространенным первично-неоперабельным раком прямой кишки. *Фарматека* 2012;18(251):37–42. [Barsukov Yu.A., Gordeev S.S., Fedyanin M.Yu.

- Developmental strategy for programs of comprehensive treatment for locally advanced inoperable rectal cancer. Farmateka = Pharmateca 2012;18(251):37–42. (In Russ.).
17. Ansaloni L., Andersson R.E., Bazzoli F. et al. Guidelinenes in the management of obstructing cancer of the left colon: consensus conference of the world society of emergency surgery (WSES) and peritoneum and surgery (PnS) society. *World J Emerg Surg* 2010;28(5):29–39. DOI: 10.1186/1749-7922-5-29.
 18. Щаева С.Н. Колоректальный рак, осложненный перфорацией. Особенности хирургической тактики. Онкологическая колопроктология 2015;5(4):38–41. DOI: 10.17650/2220-3478-2015-5-4-38-41. [Shchaeva S.N. Colorectal cancer complicated by perforation. Specific features of surgical tactics. *Onkologicheskaya koloproktologiya = Colorectal oncology* 2015;5(4):38–41. (In Russ.).]
 19. Prause G., Ratzenhofer-Comenda B., Pierer G. et al. Can ASA grade or Goldman's cardiac risk index predict peri-operative mortality? A study of 16,227 patients. *Anaesthesia* 1997;52:203–6.
 20. Biondo S., Ramos E., Deiros M. et al. Prognostic factors for mortality in left colonic peritonitis: a new scoring system. *J Am Coll Surg* 2000;191:635–42.
 21. Carraro P.G., Segala M., Cesana B.M. et al. Obstructing colonic cancer: failure and survival patterns over a ten-year follow-up after one-stage curative surgery. *Dis Colon Rectum* 2001;44(2):243–50.
 22. Cortet M., Grimault A., Cheyrel N. et al. Patterns of recurrence of obstructing colon cancers after surgery for cure: a population-based study *Colorectal Dis* 2013;15(9):1100–6. DOI: 10.1111/codi.12268.
 23. Шельгин Ю.А., Зайцев В.Г., Бойков А.В. и др. Организационно-функциональная модель стационарной колопроктологической помощи. *Колопроктология* 2012;1(39):3–7. [Shelygin Yu.A., Zaytsev V.G., Boykov A.V. et al. Organizational and functional model of inpatient care for patients with colorectal diseases. *Koloproktologiya = Coloproctology* 2012;1(39):3–7. (In Russ.).]
 24. Weigelt J.A. Empiric treatment options in the management of complicated intra-abdominal infections. *Cleveland Clin J Med* 2007;74(4):29–37.
 25. Карачун А.М., Панайотти Л.Л., Петров А.С. Выбор оптимального объема лимфодиссекции в хирургическом лечении рака ободочной кишки: протокол клинического исследования. *Онкологическая колопроктология* 2017;7(2):11–9. DOI: 10.17650/2220-3478-2017-7-2-11-19. [Karachun A.M., Panayotti L.L., Petrov A.S. Optimal volume of lymph node dissection in the surgical treatment of colon cancer: clinical trial protocol. *Onkologicheskaya koloproktologiya = Colorectal Oncology* 2017;2:11–20. (In Russ.).]

ORCID автора/ORCID of author

С.Н. Щаева/S.N. Shchaeva: <https://orcid.org/0000-0002-1832-5255>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Результаты сфинктеросохраняющих операций у больных раком прямой кишки на этапах хирургического и комбинированного лечения: многолетний опыт специализированной клиники

Р.И. Тамразов, Ю.А. Барсуков, З.З. Мамедли, В.А. Алиев, В.А. Иванов

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

Контакты: Расим Ильхамович Тамразов oncopro@gmail.com

Введение. В статье представлен 30-летний опыт лечения больных раком прямой кишки, проанализированы результаты сфинктеросохраняющих операций (ССО) при различных методах лечения с формированием ручного колоанального и аппаратного колоректального анастомоза.

Цель исследования — оптимизировать показания к выполнению ССО с учетом стадии опухолевого процесса, различных вариантов лечения и функционального статуса.

Материалы и методы. Проведен анализ непосредственных и отдаленных результатов терапии 1440 пациентов с аденокарциномой прямой кишки стадии T2–3N0–2M0, которым проводилось как хирургическое лечение, так и различные варианты неоадьювантного воздействия. Анализу подвергнуты 1038 ССО. Чрезбрюшные резекции с механическим формированием анастомоза (ЧР) выполнены у 481 больного, брюшно-анальные резекции с ручным колоанальным анастомозом (БАР) — у 557 пациентов, из них в модифицированном варианте — у 289 пациентов.

Результаты. Общая частота послеоперационных осложнений после выполнения ССО составила 24,3 %. Частота несостоятельности анастомоза после БАР и ЧР составила 9,5 и 15 % на всю группу. Частота рецидивов у больных среднеампулярным раком достоверно не отличалась в зависимости от вида операций, в том числе не было различий при выполнении ЧР или БАР ($p = 0,1823$). Среди больных раком нижнеампулярного отдела прямой кишки рецидивы достоверно чаще развивались после брюшно-промежностной экстирпации по сравнению с БАР ($p = 0,042$). Пятилетняя общая выживаемость в группе ССО составила 80 %, в группе брюшно-промежностной экстирпации — 71 % ($p = 0,013$). Безрецидивная выживаемость после ССО при анализе по годам достоверно увеличилась с 63,5 до 72,5 % ($p = 0,00077$). Комплекс реабилитационных мероприятий в раннем послеоперационном периоде после перенесенных ССО позволяет достигнуть положительного эффекта по функциональным показателям в среднем в 51,5 %.

Выводы. Планирование ССО следует рассматривать с позиций опыта клиники, многофакторного анализа непосредственных и отдаленных результатов лечения. Их выполнение возможно даже при ультранизкой локализации опухолевого процесса при сочетании комбинированного лечения, качественной хирургической техники и консервативных методов реабилитации, что позволяет достигнуть не только положительного онкологического результата, но и удовлетворительных функциональных результатов.

Ключевые слова: рак прямой кишки, сфинктеросохраняющие операции, анастомоз, брюшно-анальные резекции, чрезбрюшные резекции, брюшно-промежностная экстирпация

Для цитирования: Тамразов Р.И., Барсуков Ю.А., Мамедли З.З. и др. Результаты сфинктеросохраняющих операций у больных раком прямой кишки на этапах хирургического и комбинированного лечения: многолетний опыт специализированной клиники. Онкологическая колопроктология 2019;9(2):47–61.

DOI: 10.17650/2220-3478-2019-9-2-47-61

Outcomes of sphincter-sparing surgeries in patients with rectal cancer: long-term experience of a specialized clinic

R.I. Tamrazov, Yu.A. Barsukov, Z.Z. Mamedli, V.A. Aliev, V.A. Ivanov

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

Background. In this article, we analyze a 30-year experience of treating patients with rectal cancer and outcomes of sphincter-sparing surgeries (SSS) with manual coloanal anastomosis or mechanical colorectal anastomosis combined with various therapies.

Objective: to optimize the indications for SSS considering tumor stage, treatment strategy, and overall performance status of a patient.

Materials and methods. We analyzed short-term and long-term treatment outcomes of 1,440 patients with stage T2–3N0–2M0 rectal adenocarcinoma who underwent both surgery and various neoadjuvant therapies. A total of 1,038 SSS were included into the final analysis. Four hundred and eighty-one patients underwent anterior resections (AR) with mechanical anastomosis; 557 patients underwent abdominoanal resections (AAR) with manual coloanal anastomosis; of them, 289 individuals had modified abdominoanal resection.

Results. The overall frequency of postoperative complications after SSS was 24.3 %. The frequency of anastomosis leakage after AAR and AR was 9.5 % and 15 % respectively. Among patients with middle rectal cancer, there was no association between the type of surgery (AR or AAR) and the probability of relapse ($p = 0.1823$). In the subgroup with lower rectal cancer, patients that underwent abdominoperineal resection were more likely to have a relapse than those who underwent AAR ($p = 0.042$). The five-year overall survival rate reached 80 % in the group of SSS and 71 % in the group of abdominoperineal resection ($p = 0.013$). Year-on-year analysis of relapse-free survival after SSS demonstrated that it had significantly increased (from 63.5 % to 72.5 %; $p = 0.00077$). The complex of rehabilitation measures in the early postoperative period after SSS ensures good functional effect in 51.5 % of cases.

Conclusions. SSS planning should be considered from the standpoint of clinical experience as well as multivariate analysis of short-term and long-term treatment outcomes. Successful outcomes can be achieved by a combination of adequate surgical techniques and conservative rehabilitation even in patients with very low rectal cancer. Such combination ensures not only good cancer outcome, but also satisfactory functional results.

Key words: rectal cancer, sphincter-sparing surgery, anastomosis, abdominoanal resections, anterior resections, abdominoperineal resection

For citation: Tamrazov R.I., Barsukov Yu.A., Mamedli Z.Z. et al. Outcomes of sphincter-sparing surgeries in patients with rectal cancer: long-term experience of a specialized clinic. *Onkologicheskaya Koloproktologiya = Colorectal Oncology* 2019;9(2):47–61.

Введение

Колоректальный рак в последние десятилетия демонстрирует неуклонный рост в структуре заболеваемости и является основной причиной выполнения колостомии во всем мире. Наиболее непростой проблемой в плане выработки тактики лечения является рак прямой кишки, особенно дистальной локализации. С развитием онкологии, использованием неoadъювантной лучевой терапии (ЛТ) и химиолучевой терапии (ХЛТ), стандартизацией техники тотальной мезоректумэктомии прогноз группы пациентов с первично-операбельными опухолями прямой кишки значительно улучшился, и функциональные результаты после проведенного лечения становятся все более актуальным вопросом.

Уже длительное время – а в некоторых клиниках и по сей день – брюшно-промежностная экстирпация (БПЭ), предложенная Эрнестом Майлсом, является основным видом хирургического лечения нижней и среднеампулярного рака прямой кишки [1]. Обусловлен данный факт тем, что многие хирурги считали, что данная операция дает возможность наиболее широкого иссечения окружающих тканей и обеспечивает лучший локорегионарный контроль по сравнению с другими вмешательствами [2].

В настоящее время в хирургии рака прямой кишки при выборе завершающего этапа операции предпочтение отдается аппаратным технологиям при формировании анастомоза. При дистальной локализации опухолевого процесса наиболее распространена техника двойного степлерного прошивания для формирования анастомоза, который принято называть коло ректальным анастомозом. Но наиболее сложными являются случаи с опухолями нижнеампулярного отдела прямой кишки, где использование степлеров иногда технически невозможно. В данной ситуации при проведении сфинктеросохраняющей операции (ССО) возможно выполнение различных вариантов

брюшно-анальной резекции (БАР), при этом анастомоз формируется ручным способом и называется колоанальным. Одна из наиболее распространенных разновидностей данной операции была описана в 1972 г. хирургом Аланом Парксом и применяется по сей день [3]. Основными отличиями данной операции были первичное формирование колоанального анастомоза (без оставления избытка низведенной кишки), мобилизация дистального отрезка прямой кишки с полностенным пересечением кишки, что дает возможность выполнить ССО даже при расположении опухоли на уровне зубчатой линии. При этом автор указывал на количество осложнений, сравнимое с таковым при других типах оперативных вмешательств на прямой кишке [4], а также отметил удовлетворительную функцию удержания стула и газов у 90 % больных [5].

Однако и другими хирургами разрабатывались варианты ССО с различными методами фиксации низведенной кишки. Так, Л.М. Нисневич в середине прошлого века представил способ БАР прямой кишки с демукозацией слизистой оболочки заднепроходного канала и протягиванием низведенной кишки через демукозированный канал [6]. Наиболее известным идеологом данной операции был профессор Г.В. Бондарь, который на рубеже 1970–80-х годов предложил выполнять демукозацию слизистой оболочки анального канала на резиновой трубке или специально разработанном авторами ретракторе, отступив 1–2 см проксимально от аноректальной линии [7, 8]. В дальнейшем лишь немногие хирурги освоили данную методику, в первую очередь из-за ее технических сложностей и сомнительных функциональных результатов.

Множество других вариантов БАР прямой кишки отличаются в основном временем формирования анастомоза (первичным или отсроченным), а также наличием или отсутствием проведения демукозации анального канала [9, 10]. В настоящее время некоторые

авторы рассматривают БАР с низведением сигмовидной кишки только в качестве «операции запаса» после неудачного первого формирования аппаратного анастомоза и/или при операциях по поводу рецидива рака прямой кишки [11]. С другой стороны, БАР применяется в лечении рецидивирующих ректовагинальных свищей, которые являются частым осложнением предоперационной ХЛТ [12, 13].

Что касается механического способа формирования анастомоза при раке прямой кишки, внедрение в клиническую практику компрессионных сшивающих аппаратов произвело определенную революцию в отечественной колоректальной хирургии. В дальнейшем по ряду причин компрессионные анастомозы постепенно вытеснялись различными степлерами, и в современной онкопроктологии данные технологии используются повсеместно.

Учитывая совершенствование техники ССО, а также широкое внедрение предоперационной ЛТ появилась возможность увеличить частоту выполнения ССО даже при ультранизкой локализации опухоли. Однако необходимо отметить, что при низко расположенном раке для соблюдения отрицательных краев резекции нередко приходится удалять элементы запирающего аппарата или полностью внутренний сфинктер. В таком виде вариант операции носит название интерсфинктерной резекции, при которой выполняется субтотальная или тотальная резекция внутреннего сфинктера. Впервые технику интерсфинктерной резекции описали R. Schiessel и соавт. у больных раком прямой кишки дистальной локализации [14]. Следует отметить, что за исключением ранних форм рака данная операция выполнялась в большинстве случаев после курса неoadъювантной ХЛТ, что позволяло соблюдать принципы абластики с минимальным дистальным клиренсом. По данным нескольких исследований удалось добиться приемлемого локорегионарного контроля и показателей выживаемости [15, 16]. Данную операцию также можно считать вариантом БАР, она имеется в арсенале хирургов, однако используется в настоящее время лишь отдельными клиниками.

Таким образом, выбор оптимального варианта ССО следует рассматривать с позиций тщательного анализа онкологических и функциональных результатов, а проблема вмешательства при низко расположенном раке прямой кишки остается дискуссионной.

Цель настоящего исследования — оптимизировать показания к выполнению ССО с учетом стадии опухолевого процесса, различных вариантов лечения и функционального статуса.

Материалы и методы

В нашей работе были обработаны данные больных первично-операбельным раком прямой кишки, госпитализированных в онкопроктологическое отделение

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России для хирургического и комбинированного лечения в период с 1984 по 2013 г. включительно. Увеличение числа ССО наряду с улучшением онкологических результатов являлось приоритетным направлением работы клиники.

В исследование вошли больные с локализацией опухоли в ампуле прямой кишки, начиная от уровня верхней границы анального канала, длина которого может варьировать от 2 до 4 см, до уровня 15 см включительно. Из исследования исключали пациентов с первично-множественными злокачественными новообразованиями, а также ранее получавших лечение по поводу рака прямой кишки в других учреждениях.

Все пациенты на момент диагностирования заболевания и выполнения оперативного вмешательства имели резектабельные опухоли стадии T2–3N0–2M0. Были исключены ранние и местно-распространенные формы опухолей. Менее чем 1/3 пациентов выполнена БПЭ прямой кишки, в остальных случаях были проведены различные варианты ССО: БАР прямой кишки, чрезбрюшная резекция (ЧР) прямой кишки.

До 2010 г. при выполнении ЧР с формированием колоректального анастомоза использовался аппарат компрессионного анастомоза АКА-2 (рис. 1). В последующие годы все анастомозы формировались степлерными сшивающими аппаратами.

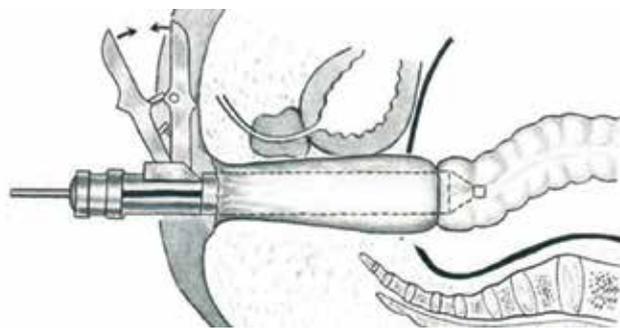


Рис. 1. Компрессионный анастомоз аппаратом АКА-2

Fig. 1. Compression anastomosis performed with AKA-2 device

При ССО по поводу рака нижеампулярного отдела прямой кишки во всех случаях выполнялась БАР прямой кишки. Методы комбинированного лечения основаны на использовании неoadъювантной ЛТ с возможным добавлением модификаторов, а комплексная терапия — на использовании ХЛТ, которая проводилась коротким и длинным курсами в предоперационном периоде с использованием радиомодифицирующих агентов. Схемы лечения несколько различались лишь в использовании радиомодификаторов. Таким образом, в нашем исследовании по видам лечения пациенты были разделены следующим образом:

- 1) хирургическая группа, $n = 489$;
- 2) группа с коротким курсом предоперационной ЛТ (ЛТ25 + операция), $n = 535$;
- 3) группа с коротким курсом ХЛТ + операция (ХЛТ25 + операция), $n = 366$;
- 4) группа с длинным курсом ХЛТ + операция (ХЛТ40 + операция), $n = 50$.

У пациентов во 2-й и 3-й группах лечение проводилось на фоне использования радиомодификаторов – локальной гипертермии с введением метронидазола эндоректально или без него. В 4-й группе использовались оба модификатора и всем пациентам назначалась ЛТ в разовой дозе 4 Гр до суммарной дозы 40 Гр с целью выполнения в перспективе ССО.

В группах пациентов с ЛТ25 без химиотерапии оперативное вмешательство выполнялось без длительного перерыва до операции – в течение 1–3 сут после окончания ЛТ. В группах ХЛТ25 и ХЛТ40 после ХЛТ выдерживался интервал до операции с целью стихания возможных осложнений и реализации эффекта ХЛТ. При коротком курсе интервал составлял 4 нед, при

трансректальное ультразвуковое исследование), именно с этого периода стала применяться методика ХЛТ. Также, начиная с этого периода, совершенствовалась техника оперативных вмешательств, начали активно использоваться степлерные и минимально инвазивные технологии.

Методика БАР прямой кишки с низведением претерпела существенные изменения с момента ее внедрения. В клинике онкопроктологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России данная операция используется с 1988 г. в модификации проф. Г.В. Бондаря (при которой выполняется демукозация анального канала). Однако в последние годы это вмешательство также было несколько модернизировано, в том числе и за счет технических приспособлений: разработанная модифицированная БАР с частичной демукозацией анального канала на силиконовой трубке и использованием ретрактора с прозрачными стенками (рис. 2).

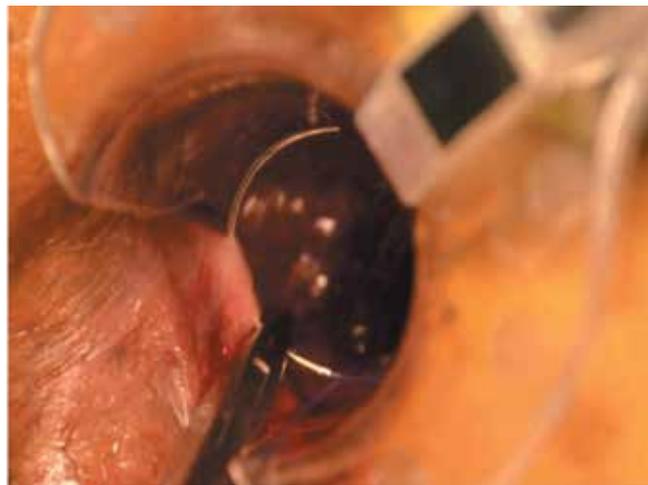


Рис. 2. Формирование кисетного шва непосредственно у зубчатой линии
Fig. 2. Placement of a purse-string suture near the dentate line

длинном – 6–8 нед. Условием для выполнения органосохранной операции являлась онкологическая адекватность вмешательства. Всем пациентам с дистальной опухолевой локализацией проводилось комбинированное или комплексное лечение. Анализ послеоперационных осложнений выполнялся по современной классификации Clavien–Dindo (2004) [17].

Для более объективной оценки результатов лечения данные пациентов, лечившихся с 2004 г., требовали отдельного рассмотрения, так как материал набирался проспективно. Связано это в первую очередь с тем, что именно с этого периода в клинике была стандартизована техника тотальной мезоректумэктомии, и всем пациентам проводилось клиническое обследование с визуализацией опухоли в процессе лечения (магнитно-резонансная томография,

При расположении опухоли нижеампулярного отдела в пределах аноректальной зоны без поражения зубчатой линии кисетный шов формируется непосредственно на уровне зубчатой линии. При расположении дистального полюса опухоли на уровне зубчатой линии с инфильтрацией внутреннего сфинктера кисетный шов формируется на 0,5–1,0 см дистальнее зубчатой линии, причем данный прием выполняется под визуальным контролем на специальном ретракторе.

В анальный канал проводится силиконовый дренаж диаметром 12 мм, на котором фиксируется сформированный кисетный шов. Далее выполняется демукозация анального канала на силиконовой трубке со стороны промежности, начиная с уровня кисетного шва. Непосредственно вблизи дренажной трубки выполняется циркулярный разрез слизистой оболочки

анального канала, которая отделяется острым путем от мышечной стенки анального канала. При дальнейшей манипуляции сначала визуализируется подкожная порция наружного сфинктера, затем внутренний сфинктер прямой кишки (рис. 3, 4). Важным моментом промежуточного этапа является прецизионная техника мобилизации в подслизистом слое с максимальным сохранением слизистой зоны анатомического анального канала.

Пациентам, у которых до начала лечения не было выявлено инфильтрации зубчатой линии и внутреннего сфинктера, мобилизация острым путем позволяет



Рис. 3. Методика модифицированной брюшно-анальной резекции прямой кишки

Fig. 3. Modified technique of abdominoanal resection of the rectum



Рис. 4. Модифицированная брюшно-анальная резекция прямой кишки, этап демуккозиса анального канала

Fig. 4. Modified abdominoanal resection of the rectum, removal of the anal mucosa

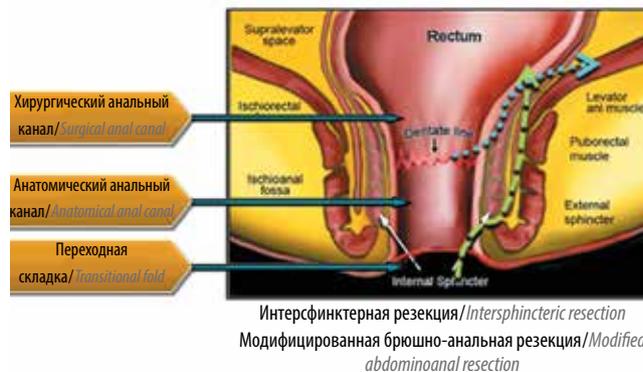


Рис. 5. Различные варианты брюшно-анальной резекции прямой кишки
Fig. 5. Different variants of abdominoanal resection

сохранить все элементы запирающего аппарата: наружный и внутренний сфинктер. При диагностированной опухолевой инфильтрации зубчатой линии и/или внутреннего сфинктера осуществляется либо частичная резекция внутреннего сфинктера, либо полное его удаление на стороне поражения – гемисфинктерэктомия (рис. 5).

Следующим этапом острым путем выполняются доступ в малый таз. После полного выделения прямой кишки с опухолью ассистент удаляет ее со стороны лапаротомной раны. После пересечения и удаления препарата подготавливается трансплантат для низведения из вышележащих отделов толстой кишки. Далее формируется ручной колоанальный анастомоз (мы отдаем предпочтение двухрядному шву).

В том случае, если выполнялась резекция внутреннего сфинктера, уровень 1-го ряда швов может отличаться, однако в конечном виде различия незначительны (рис. 6).

Во всех случаях в нашей клинике восстанавливаются тазовая брюшина и брюшина левого латерального канала, таким образом, зона анастомоза и полости малого таза с дренажами отграничиваются от брюшной полости с целью снижения вероятности развития перитонита и необходимости повторной операции даже в случае развития несостоятельности колоанального анастомоза. Окончательный вид операционной раны со стороны промежности представлен на рис. 7.

Важным моментом в хирургии рака прямой кишки является соблюдение принципа тотальной мезоректэктомии, отрицательного дистального и латерального краев резекции. Удаленный макропрепарат как при низкой ЧР, так и при БАР по объему удаляемых тканей аналогичен и отличается лишь в способе формирования анастомоза (рис. 8).

Следует отметить, что все БАР прямой кишки выполнялись с ручным первичным анастомозом без формирования превентивной колостомы. Только у 5,2 % пациентов, которым выполнялись ЧР с первичным анастомозом, были сформированы

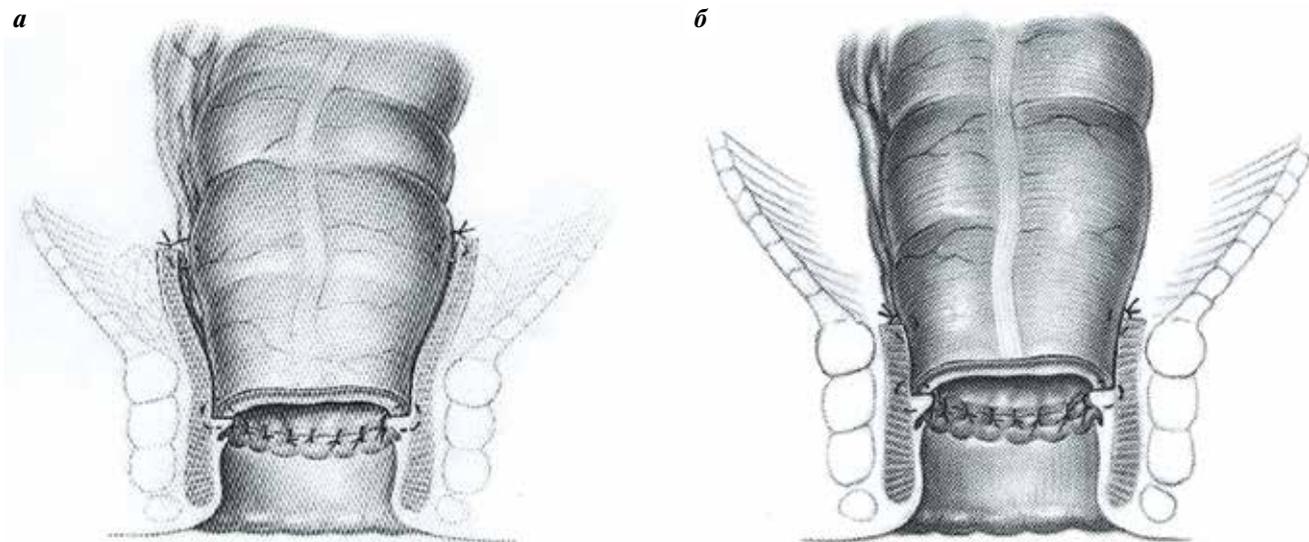


Рис. 6. Двухрядный колоанальный анастомоз после брюшно-анальной резекции прямой кишки с частичной (а) и субтотальной резекцией (б) внутреннего сфинктера

Fig. 6. Double-row stapled coloanal anastomosis after abdominoanal resection with partial (a) and subtotal resection (б) of the internal sphincter



Рис. 7. Окончательный вид колоанального анастомоза

Fig. 7. Coloanal anastomosis: final appearance



Рис. 8. Макропрепарат после низкой чрезбрюшной резекции (а) и брюшно-анальной резекции (б)

Fig. 8. Gross specimen after low anterior resection (a) and abdominoanal resection (б)

превентивные стомы (во всех случаях – трансверзостомы). У 21 (1,5 %) пациента выполнены обструктивные резекции с последующим восстановлением непрерывности толстой кишки. У 3,1 % (17 из 557) пациентов, которым выполнялись БАР прямой кишки, была проведена частичная или субтотальная резекция внутреннего сфинктера. В модифицированном варианте БАР выполнена у 289 (51,9 %) пациентов.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программного пакета Statistica 8 (Stat Soft Inc., США). Использованы следующие статистические методы: таблицы 2×2 , критерий χ^2 , для малых выборок рассчитывался критерий Фишера, выживаемость оценивалась по методу Kaplan–Meier (достоверным считались различия с вероятностью не менее 95 % или $p < 0,05$).

Результаты

В анализ были включены данные 1440 пациентов, которым были выполнены радикальные операции по поводу рака прямой кишки. Из них у 1038 больных были выполнены ССО.

Практически у половины пациентов (684 (47,5 %) случая) опухоль локализовалась в нижеампулярном отделе. Число больных с локализацией опухоли в верхне- и среднеампулярном отделе было примерно одинаково: 348 (24,2 %) и 408 (28,3 %) соответственно. Наибольший интерес представляет анализ результатов хирургического и комбинированного лечения у пациентов с дистальной локализацией опухоли: ниже- и среднеампулярной.

Таблица 1. Распределение пациентов в зависимости от локализации опухоли, n = 1440

Table 1. Distribution of patients according to tumor location, n = 1440

Локализация опухоли Tumor location	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
Нижнеампулярный отдел прямой кишки Lower rectum	684 (47,5)
Среднеампулярный отдел Middle rectum	408 (28,3)
Верхнеампулярный отдел Upper rectum	348 (24,2)

Распределение пациентов в зависимости от локализации опухоли представлено в табл. 1.

В табл. 2 представлено распределение пациентов по характеру выполненной операции.

Из таблицы видно, что общее число ССО составило 1038 (72,1 %), общее число БАР – 557 (38,7 %). Лишь у 27,9 % больных операции заканчивались формированием пожизненной колостомы. Данный показатель рассчитан на всю группу за весь период наблюдения.

Распределение пациентов в зависимости от вида оперативного вмешательства и метода лечения представлено в табл. 3.

Таблица 2. Распределение пациентов в зависимости от вида оперативного вмешательства, n = 1440

Table 1. Distribution of patients according to the type of surgery, n = 1440

Вид операции Surgery	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
Брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки Abdominoperineal resection	402 (27,9)
Брюшно-анальная резекция прямой кишки Abdominoanal resection	557 (38,7)
Чрезбрюшная резекция прямой кишки Anterior resection	481 (33,4)

Таблица 3. Распределение пациентов в зависимости от характера операции и вида лечения, n = 1440

Table 3. Distribution of patients according to the type of surgery and treatment strategy, n = 1440

Вид операции Surgery	Вид лечения Treatment strategy				
	Хирургический, n (%) Surgery, n (%)	Комбинированный Combination			Всего, n Total, n
		ЛТ25 + операция, n (%) RT25 + surgery, n (%)	ХЛТ25 + операция, n (%) CRT25 + surgery, n (%)	ХЛТ40 + операция, n (%) CRT40 + surgery, n (%)	
Брюшно-анальная резекция прямой кишки Abdominoanal resection	99 (17,8)	213 (38,2)	220 (39,5)	25 (4,5)	557
Чрезбрюшная резекция прямой кишки Anterior resection	246 (51,1)	126 (26,2)	100 (20,8)	9 (1,9)	481
Брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки Abdominoperineal resection	144 (35,8)	196 (48,8)	46 (11,4)	16 (4,0)	402
Всего, n Total, n	489	535	366	50	1440

Примечание. Доля (%) рассчитана по отношению к числу операций. ЛТ25 – короткий курс лучевой терапии, ХЛТ25 – короткий курс химиолучевой терапии, ХЛТ40 – длинный курс химиолучевой терапии.

Note. Proportion (%) from the total number of surgeries. RT25 – short course of radiotherapy, CRT25 – short course of chemoradiotherapy, CRT40 – long course of chemoradiotherapy.

Таблица 4. Распределение пациентов в зависимости от вида лечения по годам, $n = 1440$

Table 4. Distribution of patients according to their treatment by years, $n = 1440$

Годы проведения лечения Years	Число пациентов Number of patients				
	Хирургический метод, n (%) Surgery, n (%)	Комбинированный метод Combination			Всего, n Total, n
		ЛТ25 + операция, n (%) RT25 + surgery, n (%)	ХЛТ25 + операция, n (%) CRT25 + surgery, n (%)	ХЛТ40 + операция, n (%) CRT40 + surgery, n (%)	
1984–1993	305 (51,2)	291 (48,8)	0	0	596
1994–2003	144 (43,1)	190 (56,9)	0	0	334
2004–2013	40 (7,8)	54 (10,6)	366 (71,7)	50 (9,8)	510

Примечание. ЛТ25 – короткий курс лучевой хирургии, ХЛТ25 – короткий курс химиолучевой терапии, ХЛТ40 – длинный курс химиолучевой терапии.

Note. RT25 – short course of radiotherapy, CRT25 – short course of chemoradiotherapy, CRT40 – long course of chemoradiotherapy.

Хирургический метод лечения в самостоятельном варианте применялся в основном за счет передних резекций и БПЭ, что составило >85 %. БАР, наоборот, примерно с такой же частотой выполнялась в условиях комбинированного лечения. При этом по видам комбинированного и комплексного лечения группы не различались.

В табл. 4 приведено распределение пациентов по годам проведения лечения, и видна определенная эволюция терапии. До 2003 г. хирургический метод в самостоятельном виде применялся практически у половины пациентов. При этом до 2003 г. не использовалась химиотерапия в программах комплексного лечения, ЛТ проводилась либо в монорежиме, либо с радиомодификаторами. С 2004 г. доля хирургических пациентов составила лишь 7,8 %, большинство пациентов получали ХЛТ коротким и длинным курсом с использованием фторпиримидинов. Данный факт объясняется появлением качественно новых препаратов для перорального приема, в схемах лечения использовались 2 или 3 радиомодификатора, целью применения которых являлось мощное локальное воздействие на опухоль для достижения максимального контроля над первичной опухолью и возможности расширить показания для выполнения ССО.

Общая частота периоперационных осложнений составила 25,8 % ($n = 371$). В табл. 5 представлена структура осложнений по классификации Clavien–Dindo.

Частота несостоятельности колоректального или колоанального анастомоза является одним из важнейших показателей работы любой клиники. В исследуемой группе у 9,5 % (53 из 557) пациентов после БАР прямой кишки отмечена несостоятельность колоанального анастомоза вследствие дефекта ручного шва или частичного некроза низведенной кишки. У 15 % (69 из 459) пациентов отмечена

Таблица 5. Структура послеоперационных осложнений

Table 5. Severity of postoperative complications.

Степень тяжести осложнений по классификации Clavien–Dindo Clavien–Dindo grade	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
I	3 (0,2)
II	116 (8,1)
IIIА	124 (8,6)
IIIВ	84 (5,8)
IVА	13 (0,9)
IVВ	0
V	10 (0,7)
<i>Всего</i> <i>Total</i>	350 (24,3)

несостоятельность аппаратного колоректального анастомоза после ЧР прямой кишки. Среди 408 больных раком среднеампулярного отдела прямой кишки несостоятельность анастомоза развилась у 41 (10 %) пациента, из них у 17 (4,2 %) она потребовала выполнения повторного хирургического вмешательства: у 10 – после БАР, у 31 – после ЧР прямой кишки. Из 684 больных раком нижеампулярного отдела прямой кишки несостоятельность анастомоза развилась у 40 (5,8 %) пациентов, и только у 17 (2,5 %) это осложнение потребовало выполнения повторного хирургического вмешательства.

Несостоятельность колоанального анастомоза у больных нижеампулярным раком прямой кишки после БАР не зависела от стадии заболевания. В группе пациентов, получавших ЛТ коротким курсом

без химиотерапии, частота несостоятельности была самой высокой и составила 14,4 %, однако достоверность отмечена лишь по сравнению с группой предоперационной ХЛТ коротким курсом ($p = 0,0434$); при сопоставлении же с хирургической группой ($p = 0,3918$) и группой пролонгированной ХЛТ ($p = 0,3305$) различия недостоверны. Следует еще раз отметить, что техника БАР была модифицирована и стандартизирована в клинике в начале 2000-х годов. Доля пациентов, получавших предоперационную ЛТ или ХЛТ, увеличивалась постепенно, причем значительный рост отмечен с начала 2000-х годов (табл. 6).

Одновременно с совершенствованием методик ЛТ и техники оперативных вмешательств выросла частота выполнения БАР при раке дистальных отделов прямой кишки (табл. 7).

В дальнейшем нами был проведен анализ отдаленных результатов выполнения ССО в зависимости от локализации опухоли, вида проведенного лечения и типа оперативного вмешательства.

При верхнеампулярном раке прямой кишки проведение предоперационной ЛТ не продемонстрировало преимуществ по сравнению с хирургической группой в частоте возникновения рецидивов ($p = 0,6668$). Из-за небольшого числа пациентов в группах ХЛТ25 и ХЛТ40 провести адекватный статистический анализ не представлялось возможным, тем не менее в данных группах не было выявлено ни одного рецидива.

Наиболее актуальным является вопрос отдаленных результатов лечения пациентов с дистальной локализацией рака прямой кишки. Из 408 больных раком среднеампулярного отдела прямой кишки рецидивы

развились у 20 (4,9 %) пациентов, из 684 больных раком нижнеампулярного отдела прямой кишки – у 42 (6,1 %). Рецидивы достоверно чаще развивались после БПЭ (у 31 (7,7 %) пациента) по сравнению с различными видами ССО: при БАР – у 21 (3,8 %) пациента ($p = 0,0077$), при ЧР – у 20 (4,4 %) пациентов ($p = 0,0375$), что в целом соответствует данным литературы, которые показывают преобладание рецидивов после БПЭ по сравнению со ССО [18]. С одной стороны, этому факту есть объяснение, так как БПЭ выполняется в подавляющем большинстве случаев при нижнеампулярном раке как наиболее неблагоприятном в прогностическом плане. Но из нашего исследования исключались пациенты с местно-распространенными опухолями, и объемы диссекции были одинаковыми при всех видах вмешательств.

Частота рецидивов у больных среднеампулярным раком достоверно не отличалась в зависимости от вида операций, в том числе не было различий при выполнении ЧР или БАР ($p = 0,1823$). После ЧР рецидивы достоверно реже развивались после одной ЛТ, однако эта разница не достигла статистической достоверности ($p = 0,19$). Достоверными были различия в частоте рецидивов после ЧР между группами хирургического лечения и ХЛТ25 ($p = 0,0199$), а также между хирургической группой и пациентами, получавшими другие виды комбинированного лечения ($p = 0,015$). Что же касается БАР, то, несмотря на то что при коротком курсе ХЛТ диагностирован всего 1 % рецидивов, достоверности по сравнению с хирургической группой не получено ($p = 0,2160$), но по сравнению с группой ЛТ25 различия оказались достоверными: 1/96, 1 % ($p = 0,0214$).

Таблица 6. Динамика проведения лучевой терапии в клинике по годам
Table 6. Yearly dynamics in the number of patients who received radiotherapy

Группа Group	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)					
	1984–1988	1989–1993	1994–1998	1999–2003	2004–2008	2009–2013
Пациенты, получившие лучевую терапию Patients who received radiotherapy	172 (46,7)	119 (52,2)	64 (47,1)	126 (63,6)	177 (83,5)	293 (98,3)

Таблица 7. Динамика выполнения брюшно-анальных резекций прямой кишки в клинике по годам
Table 7. Yearly dynamics in the number of abdominoanal resections performed in the clinic

Группа Group	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)					
	1984–1988	1989–1993	1994–1998	1999–2003	2004–2008	2009–2013
Пациенты, подвергшиеся брюшно-анальной резекции Patients who underwent abdominoanal resection	79 (21,5)	75 (32,9)	49 (36,0)	66 (33,3)	116 (54,7)	173 (58,1)

Таблица 8. Частота рецидивов у больных нижеампулярным раком прямой кишки в зависимости от вида операции и метода лечения
Table 8. Recurrence rate in patients with lower rectal cancer depending on the type of surgery and treatment strategy

Вид операции Surgery	Частота рецидивов, % Recurrence rate, %				Всего, n (%) Total, n (%)
	Хирургический метод Surgery	ЛТ25 + операция RT25 + surgery	ХЛТ25 + операция CRT25 + surgery	ХЛТ40 + операция CRT40 + surgery	
Брюшно-анальная резекция прямой кишки (n = 359) Abdominoanal resection (n = 359)	5/76 (6,6)	7/168 (4,2)	3/97 (3,1)	1/18 (5,6)	16/359 (4,5)
Брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки (n = 315) Abdominoperineal resection (n = 315)	11/105 (10,5)	11/170 (6,5)	2/29 (6,9)	2/11 (18,2)	26/315 (8,3)

Примечание. ЛТ25 – короткий курс лучевой терапии, ХЛТ25 – короткий курс химиолучевой терапии, ХЛТ40 – длинный курс химиолучевой терапии.
Note. RT25 – short course of radiotherapy, CRT25 – short course of chemoradiotherapy, CRT40 – long course of chemoradiotherapy.

У больных раком нижеампулярного отдела прямой кишки низкую ЧР и низкую операцию Гартмана удалось выполнить у 9 и 1 пациента соответственно. Рецидивы у данных пациентов выявлены не были, вероятно, по причине небольшого распространения опухоли, что позволило выполнить подобное вмешательство. Основное сравнение при нижеампулярном раке проводилось между группами пациентов, перенесших БАР и БПЭ – 2 наиболее часто выполняемые операции при данной локализации. Анализ результатов отражен в табл. 8.

Среди больных раком нижеампулярного отдела прямой кишки рецидивы достоверно чаще развивались после БПЭ по сравнению с БАР ($p = 0,042$). Однако при сравнении в подгруппах по методам лечения выявлено, что несмотря на то, что при хирургическом лечении доля локальных рецидивов была выше как после БАР, так и после БПЭ (6,6 и 10,5 %), статистического различия в зависимости от методик лечения не было: при использовании одной ЛТ – 4,2 и 6,5 % ($p = 0,4197$ и $0,2342$), в группе ХЛТ25 – 3,1 и 6,9 % ($p = 0,2785$ и $0,5643$), а в самой немногочисленной группе ХЛТ40 хоть и выявлено 3 рецидива (1 (5,6 %) после БАР и 2 (18,2 %) после БПЭ), достоверности также не отмечено ($p = 0,8731$ и $0,4408$).

Частота отдаленного метастазирования достоверно не отличалась в группах по видам лечения и не зависела от локализации опухоли и вида операции. В нашем исследовании отдаленные метастазы диагностированы у 261 (18,1 %) пациента в отдаленные периоды после операции. Из этого числа у 42 (16,1 %) пациентов одновременно с отдаленными метастазами был выявлен локорегионарный рецидив, требующий как системного, так и локального воздействия на опухоль.

Общая выживаемость в группе пациентов, которым выполнялись ССО, была достоверно выше,

чем у пациентов, которые перенесли БПЭ прямой кишки ($p = 0,013$). Пятилетняя общая выживаемость в группе ССО составила 80 %, в группе БПЭ – 71 % (рис. 9).

Также отмечалась тенденция к лучшей безрецидивной выживаемости в группе ССО: 5-летняя безрецидивная выживаемость после ЧР и БАР составила 69 % по сравнению с 62 % после БПЭ, однако достоверных различий получено не было ($p = 0,087$) (рис. 10).

Кроме того, проведен анализ по показателям выживаемости у пациентов после ССО в промежутки по 15 лет (рис. 11, 12). Общая 5-летняя выживаемость после выполнения органосохраняющих операций и ССО возросла с 73 до 84 %, различия достоверны ($p < 0,0001$).

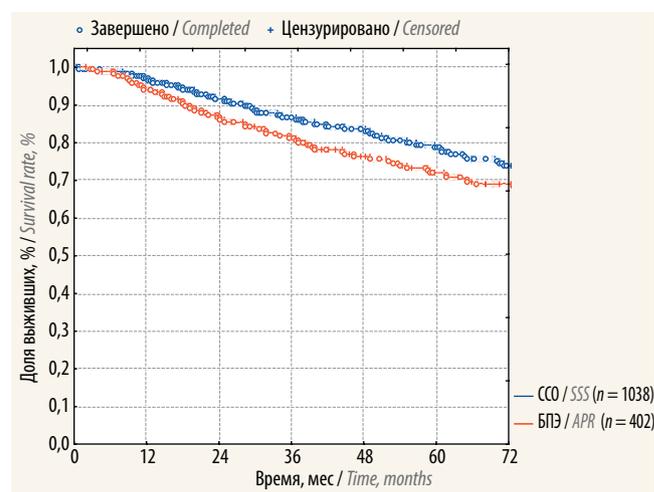


Рис. 9. Общая выживаемость в зависимости от выполнения сфинктеросохраняющих операций. ССО – сфинктеросохраняющие операции, БПЭ – брюшно-промежностная экстирпация

Fig. 9. Overall survival depending on whether the patient underwent sphincter-sparing surgery or not. SSS – sphincter-sparing surgeries, APR – abdominoperineal resection

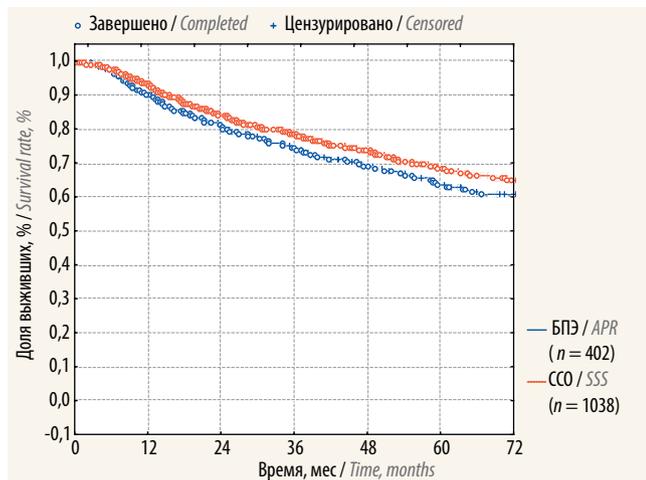


Рис. 10. Безрецидивная выживаемость в зависимости от выполнения сфинктеросохраняющих операций. ССО – сфинктеросохраняющие операции, БПЭ – брюшино-промежностная экстирпация

Fig. 10. Relapse-free survival depending on whether the patient underwent sphincter-sparing surgery or not. SSS – sphincter-sparing surgeries, APR – abdominoperineal resection

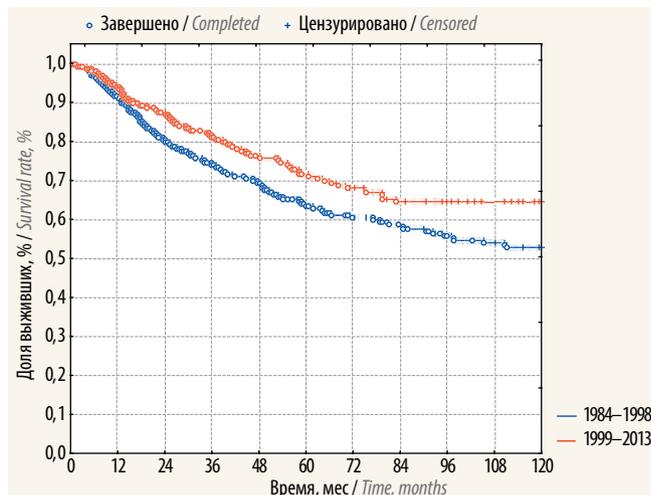


Рис. 12. Безрецидивная выживаемость при анализе по годам (1984–1998 и 1999–2013 гг.)

Fig. 12. Relapse-free survival: year-on-year analysis (1984–1998 and 1999–2013)

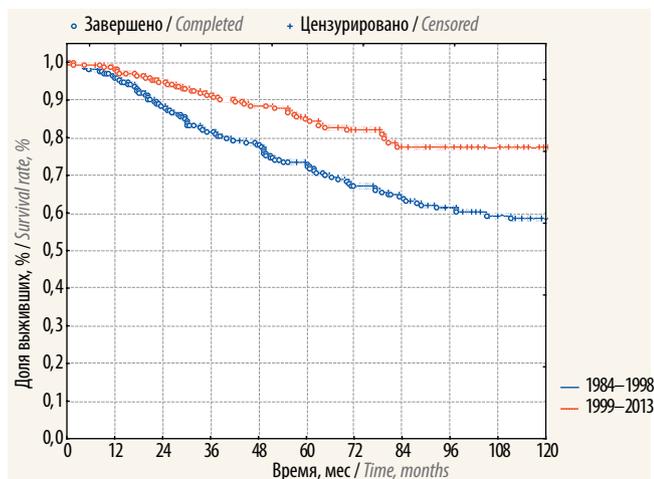


Рис. 11. Общая выживаемость после выполнения сфинктеросохраняющих операций при анализе по годам (1984–1998 и 1999–2013 гг.)

Fig. 11. Overall survival after sphincter-sparing surgeries: year-on-year analysis (1984–1998 and 1999–2013)

Безрецидивная выживаемость после ССО достоверно увеличилась с 63,5 до 72,5 % ($p = 0,00077$).

Таким образом, при поэтапном анализе основных параметров, влияющих на непосредственные и отдаленные результаты, видно, что накопленный опыт комплексного лечения и совершенствование техники оперативных вмешательств позволили достигнуть крайне удовлетворительных показателей, сравнимых с данными литературы. По уровню общей и безрецидивной выживаемости получены достоверные различия, результаты лечения улучшились на 9 % за 30-летний срок наблюдения.

Учитывая прогресс в онкологических результатах, функциональные результаты проведенного лечения

являются крайне актуальными. Следует отметить, что после ССО практически у всех пациентов отмечаются жалобы, связанные с нарушением акта дефекации или анальной инконтиненцией. Регистрация функциональных нарушений проводится на основании опросников по шкале Векснера, данных сфинктерометрии и профилометрии. С декабря 2014 г. по настоящее время в нашей клинике применяются программа диагностики недостаточности анального сфинктера и современная методика реабилитации с использованием БОС-терапии, тиббиальной электростимуляции. Учитывая, что набор пациентов для многофакторного анализа проводился до 2013 г. включительно, то, начиная с 2014 г., пациентов обследовали на функциональные результаты через 12, 24 и 36 мес после операции. Как правило, пациенты в эти сроки были адаптированы к образу жизни. С целью объективизации функциональных результатов у 44 пациентов были сняты манометрические показатели и выполнены тесты с применением опросников. У 24 пациентов проведено от 1 до 5 циклов БОС-терапии в сочетании с тиббиальной стимуляцией.

В группе из 44 пациентов было 23 мужчины и 21 женщина, средний возраст пациентов – 49 лет. Основную часть пациентов (23 (52,3 %) оценивали в сроки до 24 мес после операции, 9 (20,5 %) больных – через 36 мес после операции, а остальных 13 (27,2 %) – через год после операции. Из общего числа пациентов 12 больным выполнены БАР, а 32 – низкие ЧР, из них у 7 были сформированы превентивные трансверзостомы. Согласно опросникам, у 30 (93,8 %) пациентов, перенесших ЧР как без превентивной стомы, так и после закрытия стомы, отмечались признаки синдрома низкой передней резекции. Касательно БАР, из 12 пациентов, обследованных в сроки от 12 до 36 мес

Таблица 9. Данные профилометрии до и после реабилитации

Table 9. Results of profilometry before and after rehabilitation

Показатель Parameter	Значение до реабили- тации Value before rehabilitation	Значение после реабили- тации Value after rehabilitation	Норма, мм рт. ст. Reference range, mm Hg
Среднее давление в анальном канале в покое, мм рт. ст. Mean anal resting pressure, mm Hg	26,5	34,0	44,0–60,4
Среднее давление в анальном канале при волевом сокращении, мм рт. ст. Mean voluntary contraction pressure, mm Hg	53,0	59,5	>58,8
Максимальное давление в анальном канале в покое, мм рт. ст. Maximum anal resting pressure, mm Hg	75,5	88,0	89,4–112,2
Максимальное давление в анальном канале при волевом сокращении, мм рт. ст. Maximum voluntary contraction pressure, mm Hg	179,0	186,0	>111,9

Таблица 10. Данные сфинктерометрии до и после реабилитации

Table 10. Results of sphincterometry before and after rehabilitation

Показатель Parameter	Значение до реабили- тации Value before rehabilitation	Значение после реабили- тации Value after rehabilitation	Норма, мм рт. ст. Reference range, mm Hg
Среднее давление покоя, мм рт. ст. Mean resting pressure, mm Hg	29,5	35,5	43–61
Среднее давление сокращения, мм рт. ст. Mean contraction pressure, mm Hg	98,5	107,0	106–190
Максимальное сокращение, мм рт. ст. Maximum contraction pressure, mm Hg	120,0	138,0	121–227

после операции, лишь у 1 пациента при комплексном обследовании недостаточности анального сфинктера выявлено не было. Из остальных 11 больных у 8 (66,7 %) выявлена недостаточность анального сфинктера I степени тяжести, у 2 (16,7 %) – II степени, у 1 (8,3 %) – III степени. Данной группе пациентов были проведены курсы стимуляции анального сфинктера на современном оборудовании, что позволило несколько улучшить функцию сфинктера. Отдельно следует отметить, что практически все пациенты при опросе предъявляют жалобы на фрагментацию кала, невозможность опорожнить кишку за один раз. Часть больных адаптируются к данной ситуации очистительными клизмами до 1–3 раз в неделю, сочетанием лекарственных препаратов и диеты. Среди 24 пациентов, которым в отсроченные промежутки времени после операций на прямой кишке проводились программы реабилитации в динамике (до и после), получены следующие результаты по данным профилометрии и сфинктерометрии (табл. 9, 10).

При анализе функциональных результатов в сроки более 1 года после операции данные профилометрии и сфинктерометрии находились у нижней границы нормы у 24 обследованных пациентов. Положитель-

ный эффект от проводимого комплекса реабилитации отмечался практически у всех пациентов, однако некоторым из них требовались повторные курсы БОС-терапии. При значительном сроке (>24 мес) после операции реабилитация носит в основном социальные показания. Более актуальным является проведение профилактики анальной инконтиненции в ранние сроки.

Обсуждение

Длительное время считалось, что основным фактором риска развития рецидива после хирургического лечения рака прямой кишки является расстояние от дистального полюса опухоли до края резекции. В настоящее время получены данные о том, что дистальный край резекции на расстоянии даже 1–2 см также не компрометирует онкологические результаты лечения [19, 20]. Работа P. Quirke и соавт., посвященная анализу дистального распространения опухолевых клеток при операции с полным удалением мезоректума, является основополагающей в новом этапе развития сфинктеросохраняющего лечения рака прямой кишки. Обоснование адекватности дистального края резекции, равного 2 см, фактически заново открыло

для онкологов возможность выполнения ССО при низко расположенных опухолях. Так называемое правило двух сантиметров не вызвало сомнений значительный промежуток времени, но дискутабельной остается возможность удаления опухоли при меньшем дистальном клиренсе — в пределах 1 см. В 1990 г. N.D. Karanjia и соавт. ввели термин «близко-сбритый» (close-shaved), указывающий на подход в лечении рака прямой кишки, когда дистальная линия резекции проходит менее чем в 1 см от нижнего полюса опухоли [21]. В 1992 г. A.M. Vernava и соавт., проанализировав результаты лечения 243 больных раком прямой кишки в зависимости от границ резекции более или менее 8 мм от края опухоли, сообщили, что дистальный клиренс протяженностью $>0,8$ см является адекватным для большинства аденокарцином нижеампулярного отдела прямой кишки [22]. Уменьшение этого расстояния ведет к существенному ухудшению результатов лечения. В то же время авторы указывают на отсутствие статистической достоверности сравнения.

Немаловажным моментом является распространение опухолевых отсевов и/или метастазов в мезоректальной клетчатке, причем уровень распространения может выходить за видимую макроскопическую дистальную границу резекции. Также следует учитывать особенности лимфогенного метастазирования при дистальном опухолевом поражении, когда могут поражаться лимфатические узлы латеральной группы 2-го порядка. В работе, проведенной в отделении онкопроктологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в 2010 г., показано, что у 15,6 % больных с локализацией опухоли в среднеампулярном отделе прямой кишки выявлены ретроградные метастазы в клетчатке нижеампулярного отдела прямой кишки на 4 см дистальнее опухоли. Таким образом, адекватный уровень резекции при данной локализации рака должен быть не менее 5 см в дистальном направлении по клетчатке [23]. В наблюдениях, опубликованных K. Virbeck и соавт., I. Nagtegaal и соавт. в 2002 г., убедительно доказано, что дистанция от опухоли до циркулярного края резекции <1 мм связана с выраженным увеличением риска развития локального рецидива [24, 25]. В публикации I. Adam и соавт. эти данные подтверждаются. Из 141 больного раком прямой кишки опухолевое поражение циркулярного края резекции было отмечено у 25 % больных после радикальной резекции. При 5-летнем сроке наблюдения частота локального рецидивирования в этой группе была значительно выше, чем при отрицательном циркулярном крае резекции (78 % против 10 % соответственно). При проведении авторами мультивариантного анализа было продемонстрировано, что поражение циркулярного края резекции является важнейшим независимым фактором, определяющим как частоту рецидивирования, так и выживаемость [26].

Таким образом, воздействие на первичную опухоль и зоны регионарного метастазирования с целью девитализации возможных микрометастазов является обязательным условием при выборе ССО, когда анатомическое удаление мезоректальной клетчатки и дистальная граница резекции могут быть максимально безопасны с позиции возможности возникновения локальных рецидивов. Проведение предоперационной ХЛТ представляется эффективным компонентом лечения. В настоящее время опубликованы результаты нескольких десятков рандомизированных исследований, посвященных данному вопросу [27–30]. Схемы предоперационного воздействия могут варьировать, однако в большинстве случаев их использование позволяет снизить частоту местных рецидивов и расширить показания к ССО.

С учетом успехов в комбинированном лечении выполнение ССО представляется техническим аспектом, причем выбор операции определяется оснащением и опытом клиники. В нашем исследовании проведен многофакторный анализ рисков несостоятельности анастомоза, при этом только 2 фактора достоверно влияли на данный показатель: вид оперативного вмешательства (отношение рисков (ОР) 1,383; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,084–1,765; $p = 0,009$) и год проведения лечения (ОР 0,724; 95 % ДИ 0,581–0,901; $p = 0,004$). Таким образом, при современном качестве хирургии рака прямой кишки, периоперационного обследования и ведения пациентов только безупречная хирургическая техника и правильный выбор объема операции могут повлиять на такое грозное осложнение, как несостоятельность анастомоза. Возможно, существует и технический аспект хирургии — качественно меняются сшивающие аппараты, приборы высокой энергии для мобилизации кишки, шовный материал значительно облегчает формирование анастомоза, однако фактор хирурга должен оставаться основным показателем положительного исхода операции.

Касательно же рисков возникновения локорегионарных рецидивов многофакторный анализ продемонстрировал, что следующие показатели были достоверно связаны с риском рецидива: стадия заболевания (ОР 2,124; 95 % ДИ 1,013–4,453; $p = 0,046$), локализация опухоли (ОР 0,237; 95 % ДИ 0,082–0,689; $p = 0,008$), проведение ХЛТ (ОР 0,06; 95 % ДИ 0,009–0,399; $p = 0,004$). Данные анализа показали, что у отобранной группы пациентов, проходивших лечение в специализированной клинике, при качественном обследовании, хирургическом пособии, послеоперационном ведении и мониторинге на вероятность возникновения рецидива могут влиять такие неблагоприятные факторы, как локализация опухоли и местное распространение, а также необходимость назначения неоадьювантной ЛТ или ХЛТ. Если первые 2 фактора имеют объективные причины, то последний

показатель является полностью прерогативой специализированных онкологических клиник.

Нижнеампулярный рак для практикующего хирурга-онколога является наиболее непростой проблемой, и в случае комплексного подхода к лечению рака дистальной локализации необходимо учитывать функциональные данные запирающего аппарата до и после проведенного лечения. В связи с этим БАР или ее модификации, выполненные даже при ультранизкой локализации, требуют проведения реабилитации и мониторинга. Однако следует учитывать, что важнейшими факторами являются качество хирургии и тщательный отбор пациентов.

Учитывая жалобы пациентов на фрагментацию кала после ССО с низким формированием анастомозов, необходимость использования прокладок, сложности с удержанием газов и жидкого стула, следует отметить, что у данной группы пациентов страдает резервуарная функция. Известные методики колопластических резервуаров не показали однозначной эффективности. Так, в систематическом обзоре, опубликованном С. J. Brown и соавт. в 2008 г. (Cochrane Review), проанализированы данные 2609 пациентов на основании 16 рандомизированных исследований. Функциональные результаты исследовались по временным отрезкам после выполнения операций с формированием прямого анастомоза и 3 основных видов резервуаров. Утверждается, что в ранний и средний временные промежутки после операции (сроки до 18 мес), поперечный колопластический резервуар, анастомоз «бок в конец» и J-резервуар сопоставимы в функциональном плане. Последний вид резервуаров несколько превосходит прямой анастомоз по частоте стула, анальной инконтиненции и приема противодиарейных препаратов. Оценить функциональные результаты в сроки после 18 мес не представляется возможным по причине отсутствия соответствующих исследований [31]. Значительное количество

публикаций из стран Юго-Восточной Азии отражает явную тенденцию к развитию и изучению колопластических технологий в данном регионе, однако в Европе и Америке подходы к хирургической реабилитации после операций на прямой кишке оцениваются неоднозначно. Безусловно, требуются более широкие исследования с целью изучения алгоритмов формирования тех или иных анастомозов, кроме того, ведется поиск консервативных методик лечения и профилактики осложнений после ССО [32, 33].

В нашем исследовании пациентам не выполнялись рутинно операции с формированием резервуаров, но проводился комплекс консервативных реабилитационных мероприятий. После 1 цикла стимуляции пациенты отмечали субъективную положительную динамику по всем компонентам удержания в среднем на 51,5 %.

Выводы

Проведя анализ многолетнего опыта онкопроктологической клиники ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, необходимо констатировать, что ССО необходимо и возможно проводить даже при ультранизкой локализации опухолевого процесса. При этом в первую очередь важно соблюдение принципов современной онкологии. Однако при индивидуальном подходе к данной проблеме следует учитывать совокупность факторов, таких как возраст пациента, социальный статус, работоспособность, тип телосложения и ожирения, прогноз заболевания, перенесенные операции, количество родов, исходную функцию сфинктера и др. Возможно, сочетание комбинированного лечения, консервативных методов реабилитации с хирургическими колопластическими технологиями позволит достигнуть не только положительного онкологического результата, но и удовлетворительных функциональных результа-

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Miles W.E. A method of performing abdominoperineal excision for carcinoma of the rectum and of the terminal portion of the pelvic colon. *Lancet* 1908;2: 1812–3.
2. Stearns M.W. Abdominoperineal resection for cancer of the rectum. *Dis Colon Rectum* 1974;17:612–6.
3. Parks A.G. Transanal technique in low rectal anastomosis. *Proc R Soc Med* 1972;65(11):975–6.
4. Benchimol D., Chazal M., Mouroux J. et al. Oncological and functional results of direct colo-anal anastomosis after total resection of the rectum for cancer. *Ann Chir* 1994;48(7):596–603.
5. Parks A.G. Resection and sutured coloanal anastomosis for rectal carcinoma. *Br J Surg* 1982;69:301–4.
6. Нисневич Л.М. Новое в хирургии рака прямой кишки: злокачественные опухоли. М., 1947. С. 36–38. [Nisnevich L.M. New in rectal cancer surgery: malignant tumors. Moscow, 1947. Pp. 36–38. (In Russ.).]
7. Бондарь Г.В., Башеев В.Х. Восстановление естественного акта дефекации при хирургическом лечении рака нижнеампулярного отдела прямой кишки. Материалы VIII съезда онкологов Украины. Киев, 1991. С. 354–355. [Bondar G.V., Basheev V.Kh. Restoration of the natural process of defecation after surgery for lower rectal cancer. Proceedings of the 8th Congress of Oncologists of Ukraine. Kiev, 1991. Pp. 354–355. (In Russ.).]
8. Бондарь Г.В., Васильев С.Д. Зонд для удаления полого трубчатого органа. Авторское свидетельство № 1355261 от 22.10.1984. [Bondar G.V., Vasilyev S.D. Probe for the removal of a hollow tubular organ. Invention certificate No. 1355261 dated 22.10.1984. (In Russ.).]
9. Bittorf B., Stadelmaier U., Gohl J. Functional outcome after intersphincteric resection of the rectum with coloanal anastomosis in low rectal cancer. *Eur J Surg*

- Oncol 2004;30(3):260–5. DOI: 10.1016/j.ejso.2003.11.011.
10. Cavaliere F, Pemberton J.H., Cosimelli M. et al. Coloanal anastomosis for rectal cancer. Long-term results at the Mayo and Cleveland Clinics. *Dis Colon Rectum* 1995;38(8):807–12.
 11. Eichhoff G. Short and long-term results of hand-sewn coloanal anastomosis performed as a salvage procedure after rectal resection. *Int J Surg* 2009;18(1).
 12. Athanasiadis S., Girona I. Surgical treatment of radiation-induced rectovaginal fistulas by the continence resection procedure. *Zentralbl Chir* 1982;107(18):1160–8.
 13. Nowacki M.P. Ten years of experience with Parks' coloanal sleeve anastomosis for the treatment of post-irradiation rectovaginal fistula. *Eur J Surg Oncol* 1991;17(6):563–6.
 14. Schiessel R., Karner-Hanusch J., Herbst F. et al. Intersphincteric resection for low rectal tumours. *Br J Surgery* 1994;81(9):1376–8.
 15. Akagi Y., Shirouzu K., Ogata Y., Kinugasa T. Oncologic outcomes of intersphincteric resection without preoperative chemoradiotherapy for very low rectal cancer. *Surg Oncol* 2013;22(2):144–9. DOI: 10.1016/j.suronc.2013.03.003.
 16. Chamlou R., Parc Y., Simon T. et al. Long-term results of intersphincteric resection for low rectal cancer. *Ann Surg* 2007;246(6):916–21; discussion 921–2.
 17. Dindo D., Demartines N., Clavien P.A. Classification of surgical complications. *Ann Surg* 2004;244:931–7.
 18. Kusters M., Marijnen C.A., van de Velde C.J. et al. Patterns of local recurrence in rectal cancer; a study of the Dutch TME trial. *Eur J Surg Oncol* 2010;36(5):470–6. DOI: 10.1016/j.ejso.2009.11.011.
 19. 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. *Lancet* 1986;2(8514):996–9.
 20. Scott N., Jackson P., al-Jaberi T. et al. Total mesorectal excision and local recurrence: a study of tumour spread in the mesorectum distal to rectal cancer. *Br J Surg* 1995;82(8):1031–3.
 21. Karanjia N.D., Schache D.J., North W.R. "Close shave" in anterior resection. *Br J Surg* 1990;77(5):510–2.
 22. Vernava A.M., Moran M., Rothenberger D.A. et al. A prospective evaluation of distal margins in carcinoma of the rectum. *Surg Gynecol Obstet* 1992;175(4):333–6.
 23. Кулушев В.М. Рецидивы рака прямой кишки после хирургического и комбинированного лечения (факторы риска и пути профилактики). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2010. С. 70. [Kulusev V.M. Recurrence of rectal cancer after surgical and combination treatment (risk factors and prevention). Summary of thesis ... of candidate of medical sciences. Moscow, 2010. P. 70. (In Russ.)].
 24. Birbeck K.F., Macklin C.P., Tiffin N.J. et al. Rates of circumferential resection margin involvement vary between surgeons and predict outcomes in rectal cancer surgery. *Ann Surg* 2002;235(4):449–57. DOI: 10.1097/00000658-200204000-00001.
 25. Nagtegaal I.D., Marijnen C.A., Kranenburg E.K. et al. Circumferential margin involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma: not one millimeter but two millimeters is the limit. *Am J Surg Pathol* 2002;26(3):350–7.
 26. Adam I.J., Mohamdee M.O., Martin I.G. et al. Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer. *Lancet* 1994;344(8924):707–11.
 27. Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8507 patients from 22 randomised trials. *Lancet* 2001;358(9290):1291–304. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06409-1.
 28. Dahlberg M., Glimelius B., Pahlman L. Improved survival and reduction in local failure rates after preoperative radiotherapy: evidence for the generalizability of the results of Swedish Rectal Cancer Trial. *Ann Surg* 1999;229(4):493–7. DOI: 10.1097/00000658-199904000-00007.
 29. Frykholm G.J., Glimelius B., Pahlman L. et al. Preoperative or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum: final treatment results of a randomized trial and evaluation of late secondary effects. *Dis Colon Rectum* 1993;36(6):564–72.
 30. Gérard A., Buyse M., Nordlinger B. et al. Preoperative radiotherapy as adjuvant treatment in rectal cancer. *Ann Surg* 1988;208(5):606–14.
 31. Brown C.J., Fenech D.S., McLeod R.S. Reconstructive techniques after rectal resection for rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(2):CD006040. DOI: 10.1002/14651858.CD006040.pub2.
 32. Hosker G., Norton C., Brazzelli M. Electrical stimulation for faecal incontinence in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001310. DOI: 10.1002/14651858.CD001310.
 33. Mahony R.T., Malone P.A., Nalty J. et al. Randomized clinical trial of intra-anal electromyographic biofeedback physiotherapy with intra-anal electromyographic biofeedback augmented with electrical stimulation of the anal sphincter in the early treatment of postpartum fecal incontinence. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191(3):885–90. DOI: 10.1016/j.ajog.2004.07.006.

ORCID авторов/ORCID of authorsР.И. Тамразов/R.I. Tamrazov: <https://orcid.org/0000-0002-6831-6971>З.З. Мамедли/Z.Z. Mamedli: <https://orcid.org/0000-0002-9289-1247>**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.

Статья поступила: 10.04.2019. Принята к публикации: 23.05.2019.

Article received: 10.04.2019. Accepted for publication: 23.05.2019.

Глубокий кистозный колит: обзор литературы и клинический случай

К.П. Сивоконев¹, Г.П. Генс¹, О.Ю. Стукалова², В.В. Маслов², Н.В. Гайдамака², Л.И. Коробкова¹

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»
Минздрава России; Россия, 127473 Москва, ул. Десятская, 20, стр. 1;

²НУЗ «Центральная клиническая больница № 2 им. Н.А. Семашко» ОАО «РЖД»; 129128 Москва, ул. Будайская, 2

Контакты: Кирилл Павлович Сивоконев Sivokonevkir@mail.ru

Глубокий кистозный колит — редкое доброкачественное заболевание, характеризующееся воспалением слизистой оболочки кишки и образованием подслизистых кист. Клиническая картина данной нозологии и онкологических заболеваний толстой и прямой кишки схожа. На практике крайне сложно и важно отличить данное заболевание от колоректального рака, чтобы уберечь пациента от неоправданной калечащей операции. На сегодняшний день как в отечественной, так и в зарубежной научной литературе встречаются единичные сообщения, посвященные данному заболеванию. На наш взгляд, публикация данного клинического случая и анализа научной литературы по данной теме является актуальной.

В статье приводится краткий обзор современного состояния проблемы диагностики и лечения глубокого кистозного колита. Также представлено собственное редкое клиническое наблюдение пациента с диагнозом глубокого кистозного колита.

Ключевые слова: глубокий кистозный колит, колоректальный рак, солитарная язва прямой кишки

Для цитирования: Сивоконев К.П., Генс Г.П., Стукалова О.Ю. и др. Глубокий кистозный колит: обзор литературы и клинический случай. Онкологическая колопроктология 2019;9(2):62–9.

DOI: 10.17650/2220-3478-2019-9-2-62-69

Colitis cystica profunda: literature review and case report

К.П. Сивоконев¹, Г.П. Генс¹, О.Ю. Стукалова², В.В. Маслов², Н.В. Гайдамака², Л.И. Коробкова¹

¹A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia;
20/1 Delegatskaya St., Moscow 127473, Russia;

²N.A. Semashko Central Clinical Hospital No. 2, Russian Railways Company; 2 Budayskaya St., Moscow 129128, Russia

Colitis cystica profunda is a rare nonmalignant disease, characterized by an inflammation of mucous coat of intestine and formation of submucous cysts. The clinical picture of this pathology and oncological diseases of colon and rectum is similar. It is very difficult and important to differentiate this disease from colorectal cancer to protect the patient from unjustified mutilating surgery. Nowadays either in Russian and foreign scientific literature there are single reports dedicated to this disease. In our opinion the publication of this clinical case and analysis of scientific literature devoted to this subject is currently important.

In this article there is a short review of modern state of problem of diagnostics and treatment of colitis cystica profunda. Also there is an own rare clinical observation of a patient who was diagnosed with colitis cystica profunda.

Key words: colitis cystica profunda, colorectal cancer, solitary rectal ulcer

For citation: Sivokonev K.P., Gens G.P., Stukalova O.Yu. et al. Colitis cystica profunda: literature review and case report. *Onkologicheskaya Koloproktologiya = Colorectal Oncology* 2019;9(2):62–9.

Введение

Глубокий кистозный колит (ГКК) — редкое доброкачественное заболевание толстой и прямой кишки неопределенной этиологии, характеризующееся смещением кишечных желез в подслизистую основу. Это заболевание часто имитирует злокачественные процессы, поэтому важно вовремя диагностировать данную патологию во избежание травмирующего лечения. В отечественной научной литературе крайне мало информации и клинических наблюдений пациентов

с ГКК. Нами проанализированы зарубежные источники. Представленные в статье данные основаны на 144 клинических случаях ГКК и собственном клиническом наблюдении.

Историческая справка

В научной литературе впервые о ГКК упоминается в 1766 г., когда английский врач W. Stark описал 2 случая, похожие на ГКК, связанные с хронической дизентерией [1]. R. Virchow в 1863 г. описал случай

подслизистых кист, приводящих к множественному полипозному поражению, и назвал это заболевание кистозно-полипозным колитом [2]. Термин «глубокий кистозный колит» R. Virchow ввел после описания клинического проявления данного заболевания у одного пациента, и он актуален до настоящего времени. В 1957 г. термин ГКК использовали для дифференциации данного заболевания и поверхностного кистозного колита [3] – состояния, связанного с пеллагрой и характеризующегося кистами в слизистой оболочке кишечника [4]. Номенклатура этого расстройства отличается многозначностью: ГКК также называли глубоким кистозным проктитом [5, 6], солитарной ректальной язвой [7], синдромом пролапса слизистой оболочки [8], псевдокарциноматозной инвазией [9], энтерогенными кистами прямой кишки [10] и мукоцеле кишечника [11].

Этиология и патогенез глубокого кистозного колита

Этиология ГКК в настоящее время точно не определена. До сих пор ведутся дискуссии о факторах, способствующих развитию данного заболевания. Большинство авторов считают это заболевание приобретенным, но есть и такие, которые относят ГКК к врожденным болезням, в качестве довода приводя следующие 3 фактора:

- исследования эмбрионов человека продемонстрировали наличие подслизистых кист с различными локализациями в желудочно-кишечном тракте;
- ГКК развивается преимущественно в молодом возрасте [12–18];
- ГКК в нескольких случаях наблюдался одновременно с синдромом Пейтца–Егерса [19, 20] – аутосомно-доминантным заболеванием, приводящим к образованию гамартом желудочно-кишечного тракта.

Нам представляется наиболее убедительной теория приобретенного происхождения данного заболевания. Несмотря на то что ГКК может возникать у детей, он редко обнаруживается при педиатрических аутопсиях. ГКК часто встречается совместно с другими заболеваниями толстой кишки, которые характеризуются раздражением кишечной стенки, такими как язвенный колит [3, 13, 21, 22], болезнь Крона [23], аденоматозные полипы [9, 24], дизентерия [13], спастический колит [14, 25], синдром Пейтца–Егерса [19, 20]. Наблюдалась эктопия желез в подслизистый слой после хирургических вмешательств на желудочно-кишечном тракте. Такие операции, как колостомия, формирование анастомоза, приводят к стойкой травме отдельной области, что с наибольшей вероятностью может служить пусковым фактором развития ГКК [26–28]. Также описано 2 случая ГКК, которому предшествовала лучевая терапия по поводу рака толстой кишки [29, 30].

Некоторые зарубежные авторы считают, что преобладающим механизмом патогенеза является ишемия слизистой оболочки стенки кишки, которая вторична по отношению к травме. ГКК также может быть одним из проявлений пролапса прямой кишки и местного изъязвления ее слизистой оболочки [7, 10, 13, 31, 32]. Пролапс вызывает ишемию тканей и с течением времени приводит к хронической ишемии слизистой оболочки кишки и ее изъязвлению [32]. Связь между местной ишемией и воспалением стенки кишки не всегда четкая, однако M. Ballas предположил, что воспалительный ответ может вызывать ишемию, а не наоборот. D. Brock и соавт. также высказали предположение о том, что изъязвление может быть результатом облитерирующего атеросклероза с фокальным некрозом слизистой оболочки или облитерирующего эндартериита, который может возникнуть в том числе после лучевой терапии [7, 33].

Дискуссия, связанная с этиологией ГКК, подкрепляется исследованиями на животных. F. Hubmann отметил, что кистозный колит обнаруживается у крыс после их рентгеновского облучения [5]. G. Brynjolfsson и H. Haley показали, что глубокий кистозный энтерит развивается у крыс после экстирпации сегмента их тонкой кишки [34]. Также существует ряд сообщений о развивающемся у животных ГКК без четко определяемой причины. G. Brynjolfsson и L.S. Lombard сообщают о наличии ГКК у мышей со спонтанным пролапсом прямой кишки [35]. T.M. Scotti при изучении влияния пестицидов на организм обнаружил, что у нескольких макак, включенных в контрольную группу, развивался ГКК [36]. C. Stout и R.L. Snyder представили данные о поражении, напоминающем язвенный колит, у сиамангских гиббонов после эмоционального стресса, причем это поражение было схоже с диффузной формой кистозного колита [37].

Подслизистые кисты при ГКК в ряде случаев были связаны с раком толстой кишки. Имеется несколько сообщений о случаях сосуществования ГКК и аденокарциномы в одном поражении [25]. A.P. Valiulis и соавт. описывали пациента со стриктурой ободочной кишки, вызванной ионизирующим излучением [30]. После резекции кишки было проведено гистологическое исследование, при котором отмечались изменения, характерные для ГКК. Через 6 мес после резекции в зоне формирования анастомоза была выявлена зона вторичной обструкции, в которой определялся очаг аденокарциномы. G. Franzin и P. Novelli описали резецированные препараты рака желудка, которые также содержали подслизистые кисты, выстланные доброкачественным эпителием [26]. В описанных препаратах так называемый глубокий кистозный гастрит был обнаружен рядом с участками инвазивного рака, а также с участками нормальной слизистой оболочки. A.H. Qizilbash описывает пациента, которому из-за язвенной болезни была выполнена гастроеюностомия, а через 35 лет, после его

смерти, при вскрытии в зоне оперативного вмешательства гистологически определялись глубокий кистозный гастрит и комплексы раковых клеток. Автор предположил, что глубокий кистозный гастрит может являться звеном в цепи событий, приводящих к развитию рака желудка [28]. Основываясь на данных научно-практической литературы, можно говорить о преобладании приобретенного генеза данной патологии.

Исследования связи ГКК со злокачественными заболеваниями толстой кишки продолжаются.

Таким образом, этиология и патогенез ГКК остаются предметами научных изысканий.

Патофизиология глубокого кистозного колита

При гистологическом исследовании образцов толстой кишки пациентов, страдающих ГКК, выявляется утолщение подслизистого слоя за счет наличия слизистых кист. Иногда данные кисты распространяются на мышечную и серозную оболочки [14]. В зависимости от гистологического строения внутренней стенки кисты выделяют 3 их типа:

- I тип: кисты выстланы нормальной слизистой оболочкой кишки. Такие кисты обычно сообщаются с просветом кишки через отверстие мышечной пластинки слизистой оболочки, окруженное коллагеновыми волокнами;
- II тип: кисты имеют эпителиальную выстилку. Эпителий может быть разнообразным, от цилиндрического до ороговевающего;
- III тип: кисты не имеют никакой выстилки (это характерно для больших кист), а сообщение со стромой может быть ограниченное или диффузное.

Как правило, клеточная выстилка хорошо дифференцирована. Обычно отмечаются отек и умеренная гипертрофия слизистой оболочки, но также может встречаться ее атрофия. Часто обнаруживаются поверхностные изъязвления, и иногда очаги поражения разделены бороздами или полипами слизистой оболочки. Либеркюновы крипты могут быть удлинены, деформированы и искривлены. Часто отмечается инфильтрация собственной пластинки лимфоцитами, нейтрофилами, плазматическими клетками, фибробластами, гладкомышечными клетками, что указывает на хронический воспалительный процесс. Как правило, выявляется гиперплазия лимфатических узлов с синусным гистиоцитозом. Воспалительный ответ сопровождается гиперплазией, гипертрофией, дезорганизацией мышечных слоев, иногда ядерной атипией. В редких случаях встречаются формирование абсцессов, отложения гемосидерина и дистрофия Ауэрбахова сплетения.

D.S. Levine и соавт. использовали окраску коллагеновых волокон сафвролом для выявления избытка коллагена в слизистой оболочке прямой кишки [38]. Макроскопически и гистологически похожие изменения были обнаружены во многих анатомических структурах,

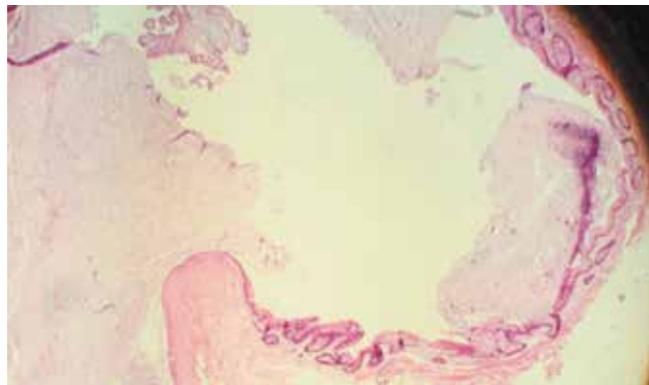


Рис. 1. Гистологическое исследование резецированного образования прямой кишки, пораженной глубоким кистозным колитом. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$

Fig. 1. Histological section of the resected tumor of the rectum affected by colitis cystica profunda. Hematoxylin and eosin staining, $\times 40$

среди которых желчный пузырь, пищевод, желудок, тонкий кишечник [18–20, 23, 26]. Также изменения наблюдались внутри аденоматозных полипов [9, 24].

A.A. Ayantunde и соавт. в описании клинического случая приводят пример гистологического препарата удаленного кистозного образования без признаков дисплазии или злокачественного роста (рис. 1) [39].

Классификация глубокого кистозного колита

ГКК может представлять собой как очаговое поражение, локализующееся на ограниченном участке (локализованная форма заболевания), так и диффузное, которое может охватывать большие участки, вплоть до всей толстой кишки (диффузная форма) [13].

Кистозные образования при ГКК могут быть как одиночными, так и множественными [40].

Клинические признаки глубокого кистозного колита

Главным симптомом ГКК является выделение крови и слизи из прямой кишки, в связи с чем данную патологию часто неверно диагностируют как колоректальный рак или проктологические заболевания анального канала. Кроме того, в клинической картине ГКК встречаются такие симптомы, как диарея, тенезмы, абдоминальная боль, чувство дискомфорта в животе, ректальная боль.

Из 144 случаев ГКК, описанных в проанализированной нами зарубежной научной литературе, в 123 случаях (71 мужчина, 73 женщины) заболевание было представлено локализованной формой, в 21 – диффузной. Возраст пациентов составлял от 4 до 76 лет (медиана – 30 лет) [3, 6, 10–17, 22, 25, 29–31, 40–59]. Представленные симптомы были непостоянными, но чаще включали выделение крови и/или слизи из прямой кишки. В табл. 1 представлены симптомы 90 пациентов с ГКК (остальные 54 пациента не предъявляли активных жалоб). Данное заболевание явилось случайной находкой. Сравнительная частота встречаемости симптомов ГКК приведена также в табл. 1.

Таблица 1. Сравнительная частота симптомов при глубоком кистозном колите

Table 1. Frequency of various symptoms in colitis cystica profunda

Симптом Symptom	Число пациентов (n = 90) Number of patients (n = 90)	
	Абс. Abs.	%
Выделение крови из прямой кишки Rectal bleeding	61	68
Выделение слизи из прямой кишки Mucus discharge from the rectum	39	43
Диарея Diarrhea	24	27
Тенезмы Tenesmus	12	13
Абдоминальная боль, дискомфорт Abdominal pain, discomfort	11	12
Ректальная боль Rectal pain	8	9

Таким образом, у пациентов с ГКК чаще всего встречаются такие симптомы, как выделение крови и слизи из прямой кишки.

Диагностика и дифференциальная диагностика глубокого кистозного колита

Основными методами диагностики ГКК являются пальцевое ректальное исследование и эндоскопические методы визуализации. Окончательный диагноз ставится только на основании данных гистологического исследования материала при получении типичных гистологических признаков данного заболевания и отсутствии признаков озлокачествления.

Локализованные формы ГКК чаще всего выявляются при пальцевом ректальном исследовании.

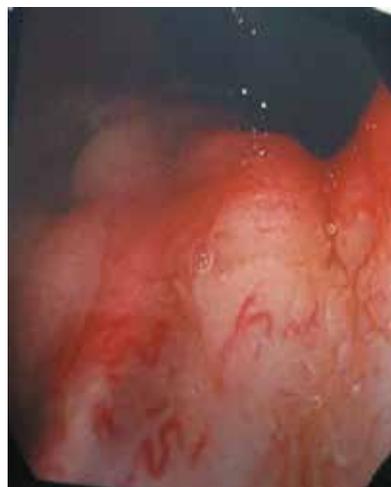


Рис. 2. Эндоскопическое исследование прямой кишки, пораженной глубоким кистозным колитом: полиповидное образование в прямой кишке покрыто слизью

Fig. 2. Endoscopic examination of the rectum affected by colitis cystica profunda: a polypoid formation covered by mucus can be seen in the rectum

Пальпаторно киста представляет собой образование плотно-эластичной консистенции, с ровными четкими краями, подвижное, безболезненное.

Эндоскопическое обследование толстой кишки может выявлять полиповидные поражения, подслизистые кисты или изъязвления. Данные образования могут быть несколько приплюснутыми, на ножке, одиночными или множественными. Множественные полипы могут образовывать слитую массу диаметром до нескольких сантиметров. Как правило, поражения развиваются в пределах 10 см от ануса, однако были зарегистрированы и редкие случаи высоко проксимального поражения: в восходящей ободочной кишке [44].

А.А. Ayantunde и соавт. в описании клинического случая приводят результаты эндоскопического исследования прямой кишки, пораженной ГКК (рис. 2) [39].

Таблица 2. Эндоскопическая дифференциальная диагностика глубокого кистозного колита с другими заболеваниями кишечника

Table 2. Endoscopic differential diagnosis of colitis cystica profunda with other bowel diseases

Воспалительные заболевания кишечника Inflammatory bowel disease	Ректальные новообразования Rectal tumors	Инфекции Infections	Смешанные нозологии Mixed
Болезнь Крона, язвенный колит язвенный проктит Crohn's disease, ulcerative colitis, ulcerative proctitis	Аденокарцинома, аденоматозный полип, меланома, лейомиосаркома, лейомиома, карциноид, лимфосаркома, меланосаркома, фиброма, ангиома, нейрофиброма, метастатические новообразования Adenocarcinoma, adenomatous polyp, melanoma, adenomyoma, leiomyosarcoma, leiomyoma, carcinoid, lymphosarcoma, melanosarcoma, fibroma, angioma, neurofibroma, metastatic cancer	Амебиоз, сифилис, герпетическая инфекция, шистосомоз, актиномикоз Amoebiasis, syphilis, herpesvirus infection, schistosomiasis, actinomycosis	Эндометриоз, ишемический колит, лучевой колит, посттравматическая язва, подслизистая липома, воспалительный полип, поверхностный кистозный колит, лимфоидный полип Endometriosis, ischemic colitis, radiation colitis, post-traumatic ulcer, submucosal lipoma, inflammatory polyp, superficial cystic colitis, lymphoid polyp

Таблица 3. Методы хирургического лечения пациентов с диагнозом глубокого кистозного колита

Table 3. Methods of surgical treatment of patients diagnosed with colitis cystica profunda

Хирургическое лечение Surgical treatment	Число пациентов Number of patients	
	Локальная форма колита Local colitis	Диффузная форма колита Diffuse colitis
Локальное иссечение Local excision	43	—
Устранение пролапса Prolapse repair	13	—
Локальное иссечение и устранение пролапса Local excision and prolapse repair	—	1
Устранение пролапса и наложение стомы Prolapse repair and stoma formation	2	—
Сигмостомия Sigmoidostomy	1	2*
Брюшно-промежностная экстирпация Abdominoperineal extirpation	6**	1**
Передняя низкая резекция прямой кишки Lower anterior rectal resection	4	—
Фульгурация Fulguration	1	—
Сегментарная колэктомия Segmental colectomy	—	6
Субтотальная колэктомия Subtotal colectomy	—	4
Тотальная проктоколэктомия Total proctocolectomy	—	2
Послизистая резекция с наложением коло-анального анастомоза Layer-by-layer resection with formation of a coloanal anastomosis	—	1
Сегментарная колэктомия Segmental colectomy	—	1

*Одному из пациентов ошибочно был поставлен диагноз злокачественного новообразования. **Пациенты, которым ошибочно был поставлен диагноз злокачественного новообразования.

*One of the patients was misdiagnosed with cancer. **Patients misdiagnosed with cancer.

Однако эндоскопическая диагностика не всегда информативна, так как локальные формы ГКК часто невозможно визуализировать. В таких случаях пальцевое ректальное исследование является единственным методом диагностики, позволяющим заподозрить данную патологию при первичном осмотре.

Лечение глубокого кистозного колита

По данным зарубежной научной литературы, первичным методом лечения может быть выбрана кортикостероидная терапия. В прошлом четких показаний к хирургическому лечению ГКК не было сформулировано, однако большинство авторов высказывались за обязательное хирургическое лечение. В настоящее время наиболее предпочтительным вариантом лечения является именно хирургический. В табл. 3

представлен обзор использованных методов хирургического лечения пациентов с диагнозом ГКК [60]. Примечательно, что части пациентов ошибочно был поставлен диагноз злокачественного новообразования. Это подтверждает тот факт, что ГКК является патологией, которая может имитировать злокачественные опухоли.

Нет однозначного мнения о методах лечения ГКК. Как уже было сказано ранее, наряду с хирургическим лечением пациентов с ГКК существует консервативное, в частности, таких больных успешно лечили с помощью клизм с кортикостероидами [60]. Однако при таких заболеваниях, как пролапс прямой кишки, а также при диффузных формах ГКК с большой площадью поражения толстой кишки необходимо применять хирургическую тактику.

Клинический случай

Пациентка М., 41 год, поступила в колопроктологическое (онкологическое) отделение онкологического центра НУЗ «Центральная клиническая больница №2 им. Н.А. Семашко» ОАО «РЖД» 18.10.2018 с направительным диагнозом опухоли прямой кишки. При поступлении предъявляла жалобы на выделение алой крови при акте дефекации, боль в заднем проходе, тенезмы, ощущение инородного тела в прямой кишке, примесь слизи в кале. Из анамнеза известно, что данные симптомы пациентка стала отмечать с июля 2018 г. Онкологический анамнез не отягощен.

Per rectum: кожа перианальной области не изменена, тонус сфинктера сохранен. При пальцевом исследовании на 6 см от края ануса по задней стенке прямой кишки определяется подвижное образование округлой формы, с ровными четкими краями, плотной консистенции, размерами 2,0 × 2,5 см. Другой патологии на высоте пальца не обнаружено. Кал на перчатке обычного цвета.

По данным ректосигмоскопии органической патологии прямой и сигмовидной кишки не выявлено.

С целью морфологической верификации и определения дальнейшей тактики лечения, а также при учете невозможности визуализации опухолевого образования эндоскопическими методами диагностики и сомнительных признаков злокачественного генеза образования было решено выполнить тотальную биопсию образования.

23.10.2018 выполнена трансанальная тотальная биопсия опухоли прямой кишки в пределах здоровых тканей.

Гистологическое заключение: макроскопически в резецированном фрагменте прямой кишки в толще ее стенки выявлено округлое образование сероватого цвета, плотно-эластичной консистенции, диаметром 0,8 см,

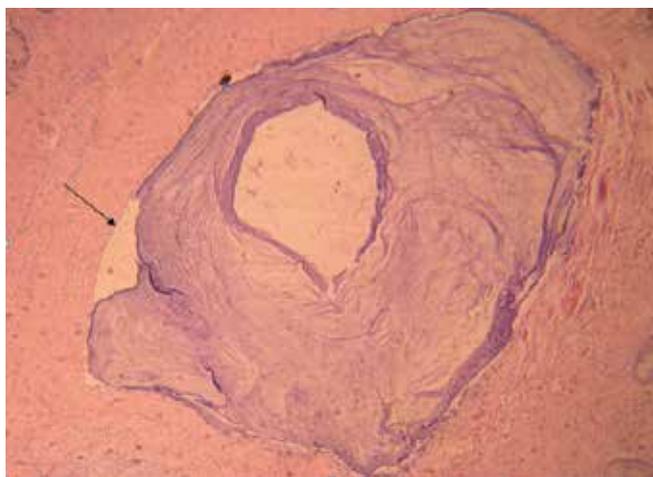


Рис. 3. Гистологическое исследование резецированного образования прямой кишки, пораженной глубоким кистозным колитом: стрелкой указана киста без эпителиальной выстилки, заполненная слизью. Окраска гематоксилином и эозином, ×5

Fig. 3. Histological section of the resected tumor of the rectum affected by colitis cystica profunda: arrow indicates a cyst without epithelial lining filled with mucus. Hematoxylin and eosin staining, ×5

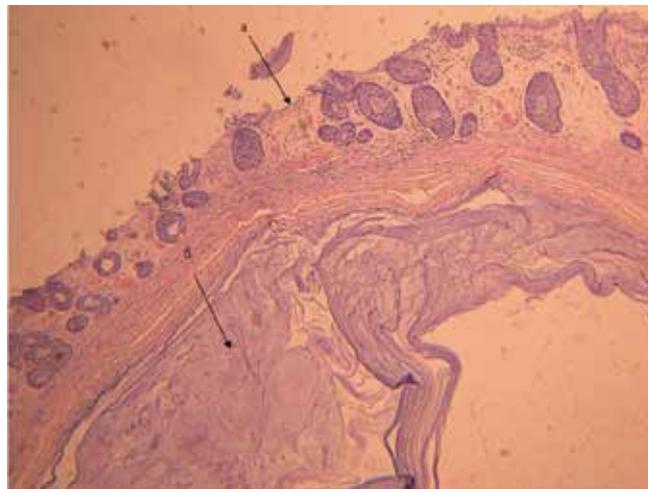


Рис. 4. Гистологическое исследование резецированного образования прямой кишки, пораженной глубоким кистозным колитом: а – очаги атрофии поверхностного эпителия и желез (крипты); б – кистозно-расширенная железа в подслизистом слое, заполненная слизью. Эпителиальная выстилка отсутствует. Окраска гематоксилином и эозином, ×20

Fig. 4. Histological section of the resected tumor of the rectum affected by colitis cystica profunda: a – foci of atrophic superficial epithelium and glands (crypts); б – cystic expanded gland filled with mucus in the submucosal layer. No epithelial lining. Hematoxylin and eosin staining, ×20

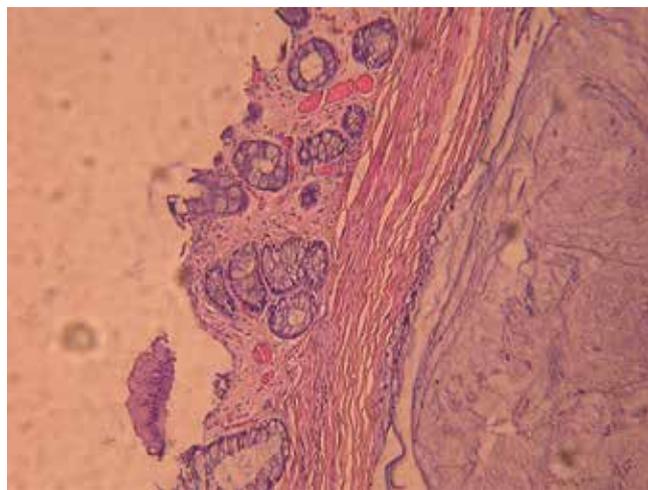


Рис. 5. Гистологическое исследование резецированного образования прямой кишки, пораженной глубоким кистозным колитом. Окраска гематоксилином и эозином, ×40

Fig. 5. Histological section of the resected tumor of the rectum affected by colitis cystica profunda. Hematoxylin and eosin staining, ×40

с нечеткими границами. Слизистая оболочка над образованием не повреждена.

Микроскопически образование представлено скоплением в подслизистом слое прямой кишки кишечных желез, напоминающих группы крипт, с доброкачественной эпителиальной выстилкой и отсутствием бокаловидных клеток. Часть желез кистозно расширены, заполнены слизью (рис. 3–5). Микроскопически площадь поражения была шире – диаметром 1,2 см. Были выполнены серийные срезы всего участка стенки кишки, где выявлялись кистозно-расширенные железы в подэпителиальном слое,

с целью исключения злокачественного опухолевого процесса (в частности, аденокарциномы). Во всех срезах в кистозно-расширенных железах эпителиальная выстилка отсутствовала практически на всем протяжении. Сохраненные немногочисленные эпителиальные клетки в кистах носили доброкачественный характер.

Над скоплением желез в подслизистом слое, а также в прилегающих участках прямой кишки выявлялись очаги атрофии поверхностного эпителия с очагами формирования воспалительных микрополипов, а также уменьшение количества желез (крипт). Имело место значительное углубление отдельных крипт в подслизистый слой толстой кишки. Количество бокаловидных клеток также было значительно уменьшено. В строме во всех слоях стенки кишки выявлялись отек, полнокровие, очаги фиброза, в слизистой оболочке – умеренная лимфоцитарная диффузная инфильтрация. В подслизистой основе и мышечном слое также отмечались единичные очаговые лимфоцитарные инфильтраты небольших размеров.

Таким образом, на основании макро- и микроскопической картины установлен диагноз ГКК на фоне умеренного хронического воспаления прямой кишки с очагами атрофии поверхностного эпителия и железистых крипт.

Послеоперационный период протекал без осложнений.

Спустя 6 нед после операции пациентка амбулаторно обследована. При осмотре жалоб не предъявляла. Отмеченные ранее жалобы также не предъявляет.

По данным ректороманоскопии на задней стенке прямой кишки органической патологии не выявлено.

Per rectum: кожа перианальной области не изменена, тонус сфинктера сохранен. При пальцевом исследовании патологии на высоте пальца не обнаружено. Кал на перчатке обычного цвета.

Выводы

Глубокий кистозный колит – редкое доброкачественное заболевание, характеризующееся воспалением слизистой оболочки толстой кишки с образованием подслизистых кист. В клинической практике наиболее сложно и важно отличить данную патологию от злокачественного поражения толстой и прямой кишки. Ошибки в диагностике ГКК приводят к неоправданно обширным и травмирующим оперативным вмешательствам. В настоящее время существует возможность лечить данное заболевание как консервативно, так и хирургически.

Несмотря на скудность жалоб у нашей пациентки и клиническую картину, схожую с онкопатологией прямой кишки, соблюдая правила онкологической настороженности, было решено дообследовать пациентку.

Мы призываем не забывать об онкологической настороженности, но и не принимать сходу каждый сомнительный случай за онкологический процесс.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Stark W. Specimen septem histories et dissections dysentericorum exhibens. Leiden: Leiden University, 1766.
2. Virchow R. Die krankhaften Geschwulste. Vol. 1. Berlin: Auguste Hirschwald, 1863. P. 243.
3. Goodall H.B., Sinclair I.S. Colitis cystica profunda. J Pathol 1957;73:33–42.
4. Denton J. The pathology of pellagra. Am J Trop Med 1925;5:173–210.
5. Hubmann F. Proctitis cystica profunda and radiation fibrosis in the rectum of the female wistar rat after x-irradiation: a histopathological study. J Pathol 1982;138(3):193–204. DOI: 10.1002/path.1711380302.
6. Stuart M. Proctitis cystica profunda: incidence, etiology, and treatment. Dis Colon Rectum 1984;27(3):153–6.
7. Madigan M.R., Morson B.C. Solitary ulcer of the rectum. Gut 1969;10(11): 871–81.
8. Boulay C., Failbrother J., Isaacson P.G. Mucosal prolapse syndrome – a unifying concept for solitary ulcer syndrome and related disorders. J Clin Pathol 1983;36(11):1264–68.
9. Muto T., Bussey H.J.R., Morson B.C. Pseudo-carcinomatous invasion of adenomatous polyps of the colon and rectum. J Clin Pathol 1973;26(1):25–31.
10. Talerman A. Enterogenous cysts of the rectum (colitis cystica profunda). Br J Surg 1971;58(9):643–7.
11. Castleman B., McNeely B.U. Case records of the Massachusetts General Hospital: weekly clinicopathological exercises. N Engl J Med 1966;275:608–14.
12. Allen M.S.Jr. Hamartomatous inverted polyps of the rectum. Cancer 1966;19(2):257–65.
13. Wayte D.M., Helwig E.B. Colitis cystica profunda. Am J Clin Pathol 1967;48: 159–69.
14. Epstein S.E., Ascari W.Q., Ablow R.C. et al. Colitis cystica profunda. Am J Clin Pathol 1966;45:186–201.
15. Eschar J., Kohn R., Alkan W.J. Colitis cystica profunda: case report and review of literature. Isr J Med Sci 1972;8(12):1998–2003.
16. Krummel T.M., Bell S., Kodroff M.B. et al. Colitis cystica profunda: a pediatric case report. J Pediatr Surg 1983;18(3):314–5.
17. Young V.T., Miler C.F., Broady J.L., Beals D.F. Diagnostic features of colloid adenocarcinoma of anal ducts and colitis cystica profunda. South Air Med J 1972;65:1035–9.
18. Baillie E.E., Abell M.R. Enteritis cystica polyposa. Am J Clin Pathol 1970;54:643–9.
19. Kyriakos M., Condon S.C. Enteritis cystica profunda. Am J Clin Pathol 1978;69:77–85.
20. Anderson N.J., Rivera E.S., Flores D.J. Peutz–Jeghers syndrome with cervical adenocarcinoma and enteritis cystica profunda. West J Med 1984;141(2):242–4.
21. Magidson J.G., Lewin K.J. Diffuse colitis cystica profunda: report of a case. Am J Surg Pathol 1981;5(4):393–9.
22. Nielsen O.S., Sondergaard J.O., Aru A. Colitis cystica profunda lokalisata. Acta Chir Scand 1984;150(2):191–2.
23. Aftalion B., Lipper S. Enteritis cystica profunda associated with Crohn's disease. Arch Pathol Lab Med 1984;108:532–3.
24. Qizilbash A.H., Meghji M., Castelli M. Pseudocarcinomatous invasion in adenomas of the colon and rectum. Dis Colon Rectum 1980;23(8):529–35.
25. Burr C.A., Handler B.J., Haddad J.R. Colitis cystica profunda concurrent with and differentiated from mucinous adenocarcinoma: report of a case. Dis Colon Rectum 1970;13(6):460–9.
26. Franzin G., Novelli P. Gastritis cystica profunda. Histopathology 1981;5:535–47.
27. Buckwalter J.A.Jr., Kent T.H. Ectopic submucosal glands in the colon. Arch Pathol 1972;93:562–4.

28. Qizilbash A.H. Gastritis cystica and carcinoma arising in old gasu-ojejunostomy stoma. *Can Med Assoc J* 1975;112:1432–3.
29. Gardiner G.W., McAuliffe N., Murray D. Colitis cystica profunda occurring in a radiation-induced colonic stricture. *Hum Pathol* 1984;15:295–8.
30. Valiulis A.P., Gardinei G.W., Mahoney L.J. Adenocarcinoma and colitis cystica profunda in a radiation-induced colonic stricture. *Dis Colon Rectum* 1985;28:128–31.
31. Levine D.S. “Solitary” rectal ulcer syndrome: are “solitary” rectal ulcer syndrome and “localized” colitis cystica profunda analogous syndromes caused by rectal prolapse? *Gastroenterology* 1987;92:243–53.
32. Rutter K.R.P., Riddell R.H. The solitary ulcer of the rectum. *Clin Gastroenterol* 1975;4:505–30.
33. Sternlieb F. Brock-Suckow polyposis of the colon (obliterative arteriolarsclerosis of the colon?). *Gastroenterol* 1964;46:193–6.
34. Brynjolfsson G., Haley H.B. Experimental enteritis cystica in rats. *Am J Clin Pathol* 1967;47:69–73.
35. Brynjolfsson G., Lombard L.S. Colitis cystica in mice. *Cancer* 1969;23:225–9.
36. Scotti T.M. Colitis cystica profunda in rhesus monkeys. *Lab Anita Sci* 1975;25:55–61.
37. Stout C., Snyder R.L. Ulcerative colitis-like lesion in siamang gibbons. *Gastroenterol* 1969;57:256–61.
38. Levine D.S., Surawicz M., Ajer T.N., Rubin C.E. A saffron collagen stain facilitates the diagnosis of solitary ulcer-colitis cystica profunda syndrome in the usual shallow rectal biopsy. *Gastroenterology* 1985;88:1473.
39. Ayantunde A.A., Strauss C., Sivakkolunthu M., Malhotra A. Colitis cystica profunda of the rectum: an unexpected operative finding. *World J Clin Cases* 2016;4(7):177–80. DOI: 10.12998/wjcc.v4.i7.177.
40. Herman A.H., Nabseth D.C. Colitis cystica profunda: localized, segmental, and diffuse. *Arch Surg* 1973;106:337–41.
41. Baratz M., Werbin N., Wiznitzer T., Rozen P. Irradiation-induced colonic stricture and colitis cystica profunda: report of a case. *Dis Colon Rectum* 1978;21:75–9.
42. Barcia P.J., Washburn M.E. Colitis cystica profunda: an unusual surgical problem. *Am Surg* 1979;45:61–6.
43. Barner J.L. Colitis cystica profunda. *Radiology* 1967;89:435–7.
44. Bentley E., Chandrasoma P., Cohen H. et al. Colitis cystica profunda: presenting with complete intestinal obstruction and recurrence. *Gastroenterology* 1985;89:1157–61.
45. Black H.C., Gardner W.A., Weidner M.G. Localized colitis cystica profunda, a benign lesion simulating malignancy. *Am Surg* 1972;38:237–9.
46. Carstens P.H., Gonzalez R. Colitis cystica profunda. *Acta Path Microbiol Scand* 1969;75:273–81.
47. Friedman E., Tueller E.E. Colitis cystica profunda: colonoscopic and pathological findings. *Gastrointest Endosc* 1975;22:40–1.
48. Grant K.B., Roller G.J. Colitis cystica profunda: a lesion of increasing significance to radiologists and pathologists. *Radiology* 1967;89:110–11.
49. Green G.I., Ramos R., Bannayan G.A., McFee A.S. Colitis cystica profunda. *Am J Surg* 1974;127:749–52.
50. Guy P.J., Hall M. Colitis cystica profunda of the rectum treated by mucosal sleeve resection and colo-anal pulhthrough. *Br J Surg* 1988;75:289.
51. Howard R.J., Mannax S.J., Eusebio E.B. et al. Colitis cystica profunda. *Surgery* 1971;69:306–8.
52. Husa A., Santavirta S., Makinen J. Colitis cystica profunda: report of a case. *Ann Clair Gynaecol* 1978;67:25–6.
53. Johnson R.L., Antonius J.I. Colitis cystica profunda. *Am Surg* 1979;45:743–7.
54. Martin J.K., Culp C.E., Wetland L.H. Colitis cystica profunda. *Dis Colon Rectum* 1980;23:488–91.
55. Mulder H., te Velde J. Colitis cystica profunda: pseudo-tumours in the rectum. *Radiol Clin Biol* 1974;43(6):529–39.
56. Rosengren J.-E., Hildell J., Lindstrom C.G., Leandoer L. Localized colitis cystica profunda. *Gastrointest Radiol* 1982;7(1):79–83. DOI: 10.1007/BF01887614.
57. Schein M., Veller M., Decker G.A. Colitis cystica profunda simulating rectal carcinoma: a case report. *S Air Med J* 1987;72(4):289–90.
58. Walker J.P., Wiener I., Rowe E.B. Colitis cystica profunda: diagnosis and management. *South Air Med J* 1986;79(9):1167–70.
59. Yashiro K., Murakami Y., Iizuka B. et al. Localized colitis cystica profunda of the sigmoid colon. *Endoscopy* 1985;17(5):198–9. DOI: 10.1055/s-2007-1018500.
60. Guest C.B., Reznick R.K. Colitis cystica profunda; review of the literature. *Dis Colon Rectum* 1989;32(11):983–8.

Благодарность. Авторы считают своим долгом сердечно поблагодарить Карел А.И. и Шубину М.К. за помощь, оказанную при работе с текстом статьи.

Acknowledgment. The authors consider it their duty to sincerely thank Karel A.I. and Shubina M.K. for the help provided while working with the text of article.

ORCID авторов/ORCID of authors

К.П. Сивоконев/К.Р. Sivokonev: <https://orcid.org/0000-0003-0545-1647>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Авторские права. Рисунки 1 и 2 публикуются с любезного разрешения их авторов.

Copyright. Figures 1 and 2 are published with the kind permission of its authors.

Информированное согласие. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Informed consent. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Информация для авторов

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

1. Общие правила

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

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

- название статьи,
- инициалы и фамилии всех авторов,
- ученые степени, звания, должности, место работы каждого из авторов, а также их ORCID (при наличии),
- полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа,
- адрес учреждения (учреждений) с указанием индекса.

Последняя страница должна содержать:

- Сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией:
 - фамилия, имя, отчество полностью,
 - занимаемая должность,
 - ученая степень, ученое звание,
 - персональный международный идентификатор ORCID (подробнее: <http://orcid.org/>),
 - персональный идентификатор в РИНЦ (подробнее: http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp),
 - контактный телефон,
 - рабочий адрес с указанием индекса,
 - адрес электронной почты.
- Скан подписей всех авторов статьи.

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

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

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

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

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

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

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

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

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

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

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

– благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

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

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

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

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

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

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Все аббревиатуры в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом упоминании (например, компьютерная томография (КТ)).

9. Список литературы

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

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

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

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

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

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

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

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

Общие положения:

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

Материалы для публикации принимаются по адресу ss.netoncology@gmail.ru с пометкой «Ответственному секретарю» с обязательным указанием названия журнала.

Полная версия требований представлена на сайте журнала.